

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA



ESTUDIO COMPARATIVO DE LA RESECCIÓN ENDOMETRIAL Y
DEL DIU-LNG EN EL TRATAMIENTO DE LA H.U.A.
PERIMENOPÁUSICA Y COMO PROFILAXIS DE LA RECIDIVA DEL
PÓLIPO ENDOMETRIAL EN LA POSTMENOPAUSIA

TESIS DOCTORAL DE:

ANA MARÍA GRANADO SAN MIGUEL

BAJO LA DIRECCIÓN DE:

**JESÚS S. JIMÉNEZ LÓPEZ
JOSÉ M. HERNÁNDEZ GARCÍA**

Madrid, 2013

Universidad Complutense de Madrid
Facultad de Medicina
Departamento de Ginecología y Obstetricia



TESIS DOCTORAL

**Estudio comparativo de la resección endometrial y
del DIU-LNG en el tratamiento de la H.U.A.
perimenopáusica y como profilaxis de la recidiva del
pólipo endometrial en la postmenopausia.**

Autora:

ANA MARÍA GRANADO SAN MIGUEL

Directores:

Dr. Jesús S. Jiménez López Dr. José M. Hernández García

Madrid, 2012

Agradecimientos:

A mis padres, Juan y Matilde, por vuestro amor incondicional.

A mi hijo Javier, por enseñarme cada día el amor verdadero.

A Nacho, por acompañarme en este camino.

A mis hermanos Elena, Nerea y Francisco, mi cuñado Pedro y mis sobrinos Pedro, María y Daniel, por su paciencia en tantos años de estudio.

A Jesús Jiménez, por quererme y creer siempre en mí. Gracias de corazón.

A José Manuel Hernández, por su supervisión y por ayudarme a acabar este trabajo.

A Goyo, por ser como eres y por tu amistad.

A Ana Ramallo, a María Aznárez y resto de integrantes de la Unidad de Endoscopia, por vuestro apoyo en todos estos años.

ÍNDICE

Índice

ÍNDICE.

1. INTRODUCCIÓN	17
1.1. Anatomía, histología y fisiología del aparato genital femenino	19
1.1.1. Anatomía del aparato genital interno femenino	20
1.1.2. Fisiología e histología del aparato genital femenino.	
Ciclo genital femenino	22
1.1.2.1. Ciclo ovárico	23
1.1.2.2. Ciclo endometrial	25
1.1.2.3. Menstruación	27
1.1.2.4. Integración neurohormonal del ciclo femenino	28
1.2. Definición de hemorragia uterina anormal (H.U.A.)	31
1.2.1. Ciclo menstrual normal	31
1.2.2. Trastornos del ciclo menstrual	32
1.3. Etiología de la H.U.A	34
1.3.1. Causas de la H.U.A	34
1.3.2. Estudio etiológico de la H.U.A	36
1.4. Pólipos endometriales	47
1.4.1. Concepto	47
1.4.2. Epidemiología	47
1.4.3. Anatomía patológica	47
1.4.4. Clínica y diagnóstico	48
1.4.5. Tratamiento	48
1.5. Determinación del sangrado menstrual	49
1.6. Métodos de determinación del volumen del sangrado menstrual	50
1.6.1. ¿Cuántas determinaciones son necesarias para establecer el diagnóstico de menorragia?	53
1.7. Factores que influyen en el volumen de pérdida menstrual	53
1.8. Composición del contenido menstrual	55
1.9. Manejo terapéutico de la menorragia	55
1.9.1. Tratamiento médico de la menorragia crónica	56
1.9.1.1. Tratamiento no hormonal	57

Índice

1.9.1.1.1. Agentes antifibrinolíticos o inhibidores de la fibrinólisis	57
1.9.1.1.2. Antiinflamatorios no esteroideos	59
1.9.1.1.3. Agentes protectores de la pared vascular	61
1.9.1.1.4. Otros fármacos	61
1.9.1.2. Tratamiento hormonal	64
1.9.1.2.1. Anticonceptivos orales combinados	64
1.9.1.2.2. Gestágenos sistémicos.	66
1.9.1.2.3. DIU liberador de gestágenos	71
1.9.1.3. Otros tratamientos hormonales	77
1.9.1.3.1. Danazol: 2-3 isoxazol	77
1.9.1.3.2. Análogos de la GnRH	78
1.9.1.3.3. Gestrinona	80
1.9.1.3.4. Desmopresina (DDAVP)	80
1.9.1.3.5. Mifepristona	80
1.9.2. Tratamiento médico de la menorragia aguda	82
1.9.3. Tratamiento quirúrgico de la H.U.A	83
1.9.3.1. Legrado uterino	84
1.9.3.2. Técnicas de destrucción quirúrgica del endometrio	84
1.9.3.2.1. Introducción	84
1.9.3.2.2. Concepto	85
1.9.3.2.3. Indicaciones	86
1.9.3.2.4. Contraindicaciones	87
1.9.3.2.5. Estudio preoperatorio	87
1.9.3.2.6. Preparación cervical y endometrial	88
1.9.3.2.7. Técnica de resección-ablación endometrial	91
1.9.3.3. Complicaciones asociadas a la ablación endometrial	97
1.9.3.3.1. Complicaciones intraoperatorias secundarias a la técnica	97
1.9.3.3.2. Complicaciones postoperatorias precoces	98
1.9.3.3.3. Complicaciones secundarias al medio expansor	99

Índice

1.9.3.3.4. Complicaciones secundarias a la anestesia	101
1.9.3.3.5. Complicaciones a largo plazo	101
1.9.3.3.6. Complicaciones de la ablación endometrial no histeroscópica	103
1.9.3.4. Evaluación y seguimiento postoperatorio normal	103
1.9.3.5. Resultados de la reacción-ablación endometrial en el tratamiento de la hemorragia uterina disfuncional (H.U.D.) perimenopáusica	103
1.9.3.5.1. Factores condicionantes del éxito de las técnicas de destrucción endometrial	105
1.9.3.6. Histerectomía	106
1.9.3.6.1. Epidemiología	106
1.9.3.6.2. Técnicas quirúrgicas	106
1.9.3.6.3. Eficacia y complicaciones	106
1.10. Farmacoeconomía	107
 2. OBJETIVOS	 111
 3.- PACIENTES Y MÉTODOS.	 115
3.1. Protocolo de manejo de la H.U.A. perimenopáusica	117
3.2. Protocolo a seguir en casos de metrorragia y/o sospecha ecográfica de pólipo endometrial en la paciente postmenopáusica	120
3.3. Diseño del estudio	121
3.3.1. Pacientes perimenopáusicas	121
3.3.2. Pacientes postmenopáusicas	122
3.4. Grupo de estudio	123
3.4.1. Pacientes perimenopáusica	123
3.4.2. Pacientes postmenopáusicas	124
3.5. Metodología del tratamiento quirúrgico	125
3.5.1. Técnica de polipectomía y/o resección y/o ablación endometrial por histeroscopia	125

Índice

3.5.2. Preparación prequirúrgica del endometrio en la paciente perimenopáusica	125
3.5.3. Técnica de inserción del DIU-Levonorgestrel (DIU-LNG)	126
3.6. Metodología del seguimiento postratamiento	126
3.6.1. Resección-ablación endometrial	126
3.6.2. DIU-LNG	127
3.7. Variables utilizadas en la recogida de datos	128
3.7.1. Pacientes perimenopáusicas	128
3.7.1.1. Resección- ablación endometrial	
3.7.1.2. DIU-LNG	
3.7.2. Pacientes postmenopáusicas	133
3.8. Encuesta de grado de satisfacción con el tratamiento.	137
3.9. Farmacoeconomía	137
3.10. Método estadístico	139
3.11. Abreviaturas	140
4.- RESULTADOS.	143
4.1. Estudio descriptivo global de pacientes perimenopáusicas	145
4.1.1. Análisis de características poblacionales en las pacientes sometidas a resección-ablación endometrial	145
4.1.2. Análisis de características poblacionales en las pacientes tratadas con DIU-LNG	148
4.1.3. Análisis comparativo entre ambos grupos de tratamiento en las pacientes perimenopáusicas de las características poblacionales	152
4.1.4. Análisis descriptivo y comparación entre ambos grupos de tratamiento del tipo de trastorno menstrual y a los hallazgos prequirúrgicos	153
4.2. Análisis descriptivo de la técnica terapéutica y complicaciones secundarias a la misma	155
4.2.1. Análisis descriptivo de la resección-ablación endometrial	

Índice

del procedimiento quirúrgico y sus complicaciones	155
4.2.2. Análisis descriptivo del procedimiento conservador y sus complicaciones	158
4.2.3. Comparación entre ambos grupos de complicaciones secundarias a la técnica terapéutica	159
4.3. Estudio descriptivo global de pacientes postmenopáusicas	159
4.3.1. Descripción de características poblacionales generales	159
4.3.2. Análisis descriptivo del trastorno clínico y estudio prequirúrgico	162
4.3.3. Análisis descriptivo del procedimiento quirúrgico y sus complicaciones	163
4.4. Análisis comparativo de efectividad de la resección-ablación endometrial y del DIU-LNG en el tratamiento de la H.U.A. perimenopáusica	165
4.4.1. Análisis según la percepción subjetiva de la paciente de sus pérdidas menstruales previo y posterior al tratamiento	165
4.4.2. Análisis según el incremento de los niveles plasmáticos de hemoglobina y hematocrito tras el tratamiento	170
4.4.3. Análisis según necesidad de tratamiento coadyuvante para el control de la menorragia	171
4.5. Análisis de efectividad de la resección-ablación endometrial como tratamiento y profilaxis del pólipo endometrial en la paciente postmenopáusica	172
4.6. Grado de satisfacción con el tratamiento en pacientes perimenopáusicas	174
4.7. Grado de satisfacción con el tratamiento en pacientes postmenopáusicas	175
4.8. Estudio farmacoeconómico del tratamiento de la H.U.A. perimenopáusica	176

Índice

5.- DISCUSIÓN.	181
6.- CONCLUSIONES.	201
7.- BIBLIOGRAFÍA.	207
8.- ICONOGRAFÍA	249

INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN.

La menorragia o sangrado menstrual grave es un problema cíclico y crónico, que causa una importante afectación de la salud de las mujeres, con restricciones en sus actividades físicas y laborales; problemas médicos como la astenia o anemia, ya que se considera su principal etiología en los países occidentales, y alteraciones en su calidad de vida. Hasta una cuarta parte de las pacientes refieren al menos, una vez en su vida, un sangrado menstrual de intensidad tal, que interfiere con su vida social, sexual y sus aficiones^{1,2,3}. De hecho, el impacto de los trastornos hemorrágicos funcionales del ciclo menstrual sobre el bienestar social, económico y psicológico es uno de los problemas más importantes del periodo perimenopáusico.

Se considera el síntoma más frecuente en ginecología, ya que afecta al 25% de las mujeres en edad fértil en todo el mundo.^{4,5} El 20% de los motivos de consulta de este sector poblacional en atención primaria son por esta causa,⁶ y el 5% de las mismas es vista por el especialista al menos una vez al año, lo que supone del 12 al 15% del global de las consultas ginecológicas^{7,8,9}. Por lo tanto, también desde el punto de vista económico, supone un problema de gran magnitud. Se calcula que aproximadamente el 1% de los gastos sanitarios se emplean en el diagnóstico y tratamiento de estos cuadros^{10,11} y según Cole¹², se estima, en Estados Unidos, un gasto de 1692 \$ por mujer y año teniendo en cuenta el gasto sanitario directo y la pérdida de días de trabajo secundarios.

1.1. ANATOMÍA, HISTOLOGÍA Y FISIOLÓGÍA DEL APARATO GENITAL FEMENINO.^{13,14}

La función reproductora femenina se lleva a cabo gracias a un complejo sistema hormonal sobre una base anatómica desde la menarquia hasta la menopausia.

1.1.1. ANATOMÍA DEL APARATO GENITAL INTERNO FEMENINO.

El *útero* es un órgano hueco situado en la parte media de la excavación pelviana entre la vejiga y el recto. Su cavidad comunica lateralmente con las trompas y por abajo con la vagina, órgano por el que se continua al exterior. Por encima se sitúa el paquete intestinal.

Se distinguen dos partes: *cuerpo* y *cérvix*, unidos entre ellos por el *istmo*, que es una estructura anatómica de 0'5 centímetros (cm) de longitud y de límites imprecisos cuya mucosa posee unas características de transición entre el epitelio mucíparo del cérvix y el epitelio glandular del cuerpo uterino. La forma del istmo es similar al de una pera con su parte más ancha en la parte superior o fondo. La cara anterior es ligeramente convexa y la posterior más abombada. El borde superior o fondo, extendido entre el nacimiento de ambas trompas, es ligeramente arqueado con la convexidad hacia arriba. La cavidad es relativamente pequeña, aplanada, con las caras anterior y posterior aplicadas una contra otra y forma un triángulo con dos ángulos superiores, que comunican con la respectiva trompa a través del *ostium tubárico* y otro inferior que, a través del istmo, lleva al cérvix. El tamaño varía a lo largo de la vida de la mujer, y, en la edad adulta, las dimensiones dependen de la paridad. Mientras que en las nulíparas mide aproximadamente 6'5 cm en sentido longitudinal, 4 cm en sentido transversal y 2'5 cm en anteroposterior, tiene una capacidad de 2-3 cm³ y pesa unos 45-50 gramos (gr), en las multíparas mide 7'5 x 3 x 5 cm, con una capacidad de 5-6 cm³ y un peso de 60-65 gr.

El *cuello uterino* o *cérvix* tiene una longitud de unos 3 cm y un espesor de 2,5 cm. Su forma es cilíndrica y la vagina se inserta a su alrededor circularmente, aunque en un plano oblicuo lo hace más elevado por detrás que por delante, lo que permite distinguir una porción supravaginal y otra intravaginal u *hocico de tenca*. Los espacios entre el cuello y la vagina forman los *fondos de saco vaginales* o *fórnix* (anterior, posterior y laterales). En el vértice de la formación se observa el *orificio cervical externo* (OCE), que en las nulíparas es puntiforme y en las multíparas forma una hendidura

Introducción

transversa. La cavidad del cuello es fusiforme, con dos caras planas, anterior y posterior, que se apoyan una en la otra. Este canal comunica, a través del *orificio cervical interno* (OCI), con la cavidad uterina.

La *vagina* es un conducto cilíndrico, musculomembranoso, aplanado de delante a atrás, que va desde la vulva hasta el cérvix. Su longitud oscila alrededor de 8 cm, con grandes variaciones según la vida sexual y paridad. Su anchura es aproximadamente de 2,5 cm, algo mayor en la extremidad superior que en la inferior o vulvar. Tiene una dirección oblicua hacia abajo y hacia delante formando un ángulo de 70° con la horizontal. Es un espacio virtual excepto alrededor del hocico de tenca donde forma una cúpula. En sus paredes se observan numerosos pliegues que tienden a aplanarse con los partos, por lo que son más marcados en las nulíparas. En éstas pueden apreciarse dos relieves longitudinales, las llamadas columnas anterior y posterior de la vagina. En el extremo inferior de la columna anterior hay un engrosamiento en forma de nudo que se conoce como *tubérculo vaginal*. Hacia arriba, esta columna anterior se bifurca en dos ramas que limitan un espacio con un pliegue transversal situado un poco por debajo del cuello uterino. Dicho espacio, denominado *triángulo de Pawlick*, se corresponde con el triángono de la vejiga urinaria.

Los *ovarios* son los órganos más importantes del aparato genital, tanto por su función generadora como por su función endocrina y están situados simétricamente en la cara posterosuperior del ligamento ancho, cerca de la pared lateral de la excavación pelviana. Tienen forma ovoidea, de color blancorósáceo y de consistencia dura, con un tamaño aproximado de 35 milímetros (mm) de longitud, 20 mm de anchura, 10 mm de espesor y pesan unos 5 gr. El ovario cambia de aspecto a lo largo de la vida de la mujer. En el nacimiento es relativamente grande, en la madurez su superficie se hace irregular y después de la menopausia se atrofia. Se unen al *ligamento ancho* por su borde externo a través del *mesoovario*, por donde entra el *hilio ovárico* y mantienen su posición gracias al *ligamento uteroovárico* y al *ligamento infundíbulo-pélvico*. En la nulípara ocupa una

Introducción

depresión peritoneal llamada *fosa ovárica o de Waldeyer*, por delante de los uréteres y de los vasos hipogástricos y por detrás de los ilíacos externos. En la múltipara desciende y su eje mayor vertical tiende a hacerse oblicuo.

Las trompas uterinas o *trompas de Falopio*, también llamadas *oviductos*, son dos órganos huecos, cilíndricos, largos y estrechos, que nacen de los ángulos superiores del útero y se extienden hasta los ovarios a los que cubren en parte. El conjunto de trompas y ovarios se conoce como *anejos uterinos*. Miden entre 10-14 cm y su diámetro se ensancha de dentro a fuera y oscila entre 3-8 mm. Se diferencian cuatro porciones:

- *Interstitial o intramural*, que discurre desde el ángulo interno del útero (*ostium tubárico*) hasta su ángulo externo por el interior de la pared uterina y mide 1 cm
- *Ístmica*, que mide unos 3 cm y emerge del ángulo externo del útero y sigue la dirección que marca el fondo uterino.
- *Ampular*, que mide unos 7 cm y se incurva hacia el ovario.
- *Infundibular o pabellón*, que forma un embudo que se abre como una corola de flores por medio de unas franjas o *fimbrias* de superficie plisada; una de ellas, la más larga, es la *fimbria ovárica o de Richard*, que se une al ovario siguiendo la dirección del ligamento tuboovárico.

Toda la trompa, excepto la porción intersticial, ocupa el borde superior del ligamento ancho. El peritoneo de éste la cubre totalmente, excepto en la región de las franjas del infundíbulo, y se une al resto del peritoneo mediante el llamado *mesosálpinx*.

1.1.2. FISIOLÓGÍA E HISTOLOGÍA DEL APARATO GENITAL FEMENINO. CICLO GENITAL FEMENINO.

Se entiende como tal a una serie de fenómenos anatomofisiológicos que, desde la pubertad hasta la menopausia, se repiten de forma periódica en el organismo de la mujer gracias a la integridad del sistema hipotálamo-hipofisiario-gonadal.

Introducción

1.1.2.1. CICLO OVÁRICO:

Las *células germinales primordiales* se originan en el endodermo del saco vitelino, la alantoides y el canal digestivo del embrión, que en las semanas 5-6 de gestación han migrado hacia la cresta genital. A las 6-8 semanas, comienza una rápida multiplicación mitótica de células germinales y, a las 16-20 semanas, se registra la máxima cantidad de oocitos: un total de 6-7 millones en ambos ovarios. El *folículo primordial* no crece y está constituido por un oocito detenido en la diplotene de la profase meiótica y rodeado por una sola capa de células de la granulosa. Hasta que se agotan, los folículos pasan por una fase de crecimiento y atresia, que no se interrumpe durante la gestación, la ovulación ni en los periodos anovuladores. El número de oocitos se va reduciendo de manera proporcional a los existentes, de tal manera, que la reducción más rápida ocurre antes del nacimiento: pasa de 6-7 millones a 2 millones y luego a 300.000 en la pubertad. De esta gran reserva de folículos, alrededor de 400 ovularán en los años fértiles de la mujer.

El mecanismo que determina cuántos folículos, y cuáles, comenzarán a crecer en un ciclo no se conoce. Aparentemente, el número de folículos que crece en cada ciclo depende del tamaño del “pool” de folículos primordiales inactivos.

El ciclo se inicia al final de la fase lútea del ciclo anterior con el *reclutamiento folicular* gracias a un incremento de la hormona folículo estimulante (FSH) mientras que la hormona luteinizante (LH) permanece estable. La *selección de la cohorte* de entre los folículos primordiales se da en un lugar alejado de la anterior y el desarrollo se inicia con un cambio del epitelio que lo rodea, el cuál pasa de células planas a cúbicas, con la formación de “*gap junctions*” (que posibilita la comunicación con el oocito y la transferencia de nutrientes y moléculas) y, una posterior proliferación (hasta 15 capas) para formar la *membrana granulosa*, mientras que el estroma que rodea a estos *folículos primarios o preantrales* se diferencia en la *teca*. En las células de la granulosa se forman unas vacuolas que confluyen para

Introducción

formar el *antro folicular* o *cavidad antral*, momento en el que los folículos se denominan *secundarios* o *antrales*. Dentro de la cohorte, se procede a la *selección del folículo dominante*, que será el que más se desarrolle y el que ovule. Esta selección viene determinada por el desarrollo de receptores para la FSH en las células de la granulosa, de tal forma que el que más receptores posea será el que se transforme en *folículo terciario*, *preovulatorio* o *De Graaf*. Este folículo agranda aún más su cavidad antral y va aproximándose a la superficie del ovario, donde hace prominencia, en forma de una vesícula ricamente vascularizada. El resto de los folículos sufren un proceso de atresia. La sección del folículo de Graaf mostraría las siguientes estructuras:

- En su interior se encuentra el *oocito*, que con un diámetro de 150-200 micras (μm) es la célula más grande del organismo. Está rodeado por una gruesa membrana de mucopolisacáridos, la *zona pelúcida*.

- Por fuera de la membrana pelúcida y rodeando también al oocito en toda su superficie se encuentra una envoltura de células de la granulosa que forma el "*cumulus oovigerus*" o "*discus proligerus*", también denominado *corona radiata* y que establece comunicaciones con el oocito a través de las "*gap junctions*". Ocupa una posición excéntrica en el folículo, de tal manera que queda situado en la parte del antro más alejada de la superficie del ovario.

- El antro folicular está lleno de un líquido claro, el "*liquor folliculi*", y sus paredes están tapizadas por 2 ó 3 capas de células de la granulosa que asientan sobre una membrana basal llamada *membrana vítrea* o *de Slaviansky*.

- El estroma que rodea a esta estructura está muy diferenciado y vascularizado, formando la teca, cuyos vasos no sobrepasan la membrana basal, de forma que granulosa y cumulus reciben los nutrientes por difusión.

Todo el proceso de maduración del folículo ha durado aproximadamente dos semanas. Se produce en ese momento una serie de cambios notables que conducen a la ovulación. Macroscópicamente, se

Introducción

aprecia un rápido crecimiento del folículo, el cuál protuye en la superficie ovárica. Microscópicamente, se produce un ensanchamiento de las uniones intercelulares de las células del cumulus con un despegamiento del oocito con su corona radiata. La *rotura o dehiscencia folicular*, tiene lugar en el punto más prominente, donde se forma una zona cónica, avascular y clara, que se denomina *stygma*. En este momento, el oocito reanuda su meiosis y completa la división celular, dando lugar al *oocito secundario* y al *primer corpúsculo polar*, los cuales quedan englobados en la zona pelúcida. La cavidad folicular se colapsa y aparecen abundantes focos de hemorragia desde la teca, formando el *folículo hemorrágico*, de corta vida, ya que se transforma en *cuerpo lúteo o cuerpo amarillo* en la segunda fase del ciclo.

La *fase lútea* del ciclo tiene una duración más constante que la anterior (aproximadamente 14 días) y se pueden distinguir una fase de importante proliferación de las células de la teca y de la granulosa acompañado de una intensa angiogénesis. La máxima actividad del cuerpo lúteo se da en el octavo día de esta fase y si no se ha producido fecundación comienza su regresión en el décimo día tras la ovulación, sustituyéndose por tejido conectivo que permanece en el ovario como una cicatriz fibrosa, el *corpus albicans*.

1.1.2.2. CICLO ENDOMETRIAL:

El endometrio sufre, de forma paralela al ovario, unos cambios cíclicos destinados a albergar al huevo en caso de que se produzca la fecundación. Se distinguen dos capas: la *basal*, donde están los fondos de saco de las glándulas rodeados por un tejido conectivo denso y que no sufre cambios cíclicos ni se descama en la menstruación y la *funcional*, de conectivo laxo y rica en glándulas, que se descama en cada menstruación para posteriormente regenerarse.

El ciclo se inicia el primer día de la menstruación, por lo que el primer fenómeno es la descamación endometrial, de duración variable, y la cuál se produce de forma fragmentaria, de manera que, en cada momento, la

Introducción

eliminación corresponde a zonas distintas del endometrio. Durante esta *fase de proliferación*, la cavidad se va a ir recubriendo totalmente y de forma irregular, a partir de la capa basal, que experimenta un importante proceso de mitosis celular. Al principio, el estroma es denso y las glándulas tienen el aspecto de tubos estrechos, con luces apenas evidentes y paredes de epitelio alto con frecuentes mitosis y pseudoestratificación de sus núcleos. Durante la segunda semana prosigue el aumento de espesor de todo el endometrio y la actividad del epitelio glandular es manifiesta; las glándulas se ensanchan mucho y las luces se hacen bien visibles. El estroma, sin embargo, no sigue este ritmo de crecimiento tan rápido y aparece más laxo; además, al no existir paralelismo entre el crecimiento del estroma y las glándulas, éstas se hacen flexuosas. Sin embargo, estas flexuosidades sólo se producen en la parte media y profunda del endometrio, de forma que en las proximidades de su desembocadura los tubos glandulares permanecen rectos. Esto permite distinguir dos zonas en el endometrio: una *capa superficial o compacta*, con tubos glandulares rectos, y una *capa profunda o esponjosa*, con glándulas festoneadas. La vascularización ha ido creciendo de forma proporcional, y en la segunda semana las arteriolas muestran una disposición helicoidal en la parte profunda del endometrio, mientras que alrededor de las glándulas va apareciendo una profusa red capilar. Después de la ovulación, y durante unas pocas horas, el endometrio disminuye su espesor debido al brusco descenso hormonal causado por el colapso del folículo, pero poco a poco retorna a su tamaño e incluso lo supera, ya que las glándulas aumentan de nuevo su volumen, la luz se ensancha y se hace cada vez más tortuosa. Las células de las glándulas cesan su mitosis, se alargan y pierden la pseudoestratificación. A partir del tercer día de esta fase (día 17 del ciclo), pueden observarse los depósitos de glucógeno en las células, con lo que se establece plenamente la fase de secreción. En el estroma aparece un ligero edema y los vasos prosiguen su desarrollo haciéndose cada vez más espirales en la zona profunda. Al comienzo de la última semana del ciclo, el hecho más evidente es el edema de todo el

Introducción

estroma y su extensión a las glándulas, las cuáles se dilatan aún más, por lo que el espesor endometrial aumenta. Las células glandulares expelen su contenido a la luz glandular, que se rellena completamente de glucógeno. En los dos o tres últimos días del ciclo se produce un fenómeno conocido como *reacción predecidual* de la mucosa endometrial, con aumento del volumen de las células estromales. Por fin, si no se ha producido fecundación, la capa funcional se descama en la menstruación.

1.1.2.3. MENSTRUACIÓN:

La menstruación normal es un fenómeno periódico y regular que expresa el fracaso del ciclo en su función reproductora y que consiste en la descamación hemorrágica de la mucosa endometrial y su salida a través de la vía genital.

El fenómeno que determina la menstruación se da gracias a los cambios cíclicos que se producen en el endometrio y a la presencia de esfínteres precapilares y anastomosis arteriovenosas en los vasos endometriales. Las arterias uterinas conducen la sangre a una red de arterias arqueadas situada en el espesor del miometrio. De ellas, salen ramas perpendiculares hacia el endometrio y hacia la serosa. Las endometriales o internas penetran en la capa basal (arterias basales) para dirigirse a la superficie endometrial como arterias espirales, que son las que experimentan cambios cíclicos. Durante la fase de proliferación, los estrógenos aumentan la red capilar y las arterias tienen una disposición casi recta (arterias helicoidales). Durante la ovulación, el descenso de estrógenos provoca una lentificación circulatoria, que produce un colapso endometrial y que, en ocasiones, puede provocar pequeñas pérdidas hemorrágicas. En la fase luteínica, los estrógenos y la progesterona estimulan la mitosis de los capilares periglandulares. Al final del ciclo, el descenso hormonal brusco reduce la velocidad circulatoria y disminuye la presión intracapilar. El colapso endometrial provoca un aplastamiento mecánico de las arterias espirales, por lo que se produce una isquemia endometrial y la aparición de focos de

Introducción

necrosis tisular. A estos fenómenos pasivos hay que añadir el vasoespasmo que cierra los esfínteres precapilares secundario a la secreción de prostaglandinas (PGs) (especialmente la F-2 alfa), que produce un desvío circulatorio hacia los senos venosos, los cuáles se rompen. Además, debido a las sustancias liberadas en los tejidos necróticos, se produce una vasodilatación reactiva, que produce focos de hemorragia que irán desprendiendo esfacelos de endometrio. Estos tejidos, junto con la sangre son eliminados hacia la vagina merced a las contracciones uterinas estimuladas por las prostaglandinas.

1.1.2.4. INTEGRACIÓN NEUROHORMONAL DEL CICLO FEMENINO:

Para que un ciclo, en el que intervienen tantos y tan complejos factores, se reproduzca cada 28 días es necesario un mecanismo capaz de integrar todas las señales que se van produciendo. El mecanismo regulador del ciclo viene del hipotálamo, que actúa como “reloj biológico”, por la secreción de hormona reguladora de gonadotropinas (GnRH) de forma pulsátil que determina la producción y secreción de hormonas a nivel de la hipófisis que, a su vez, actuarán sobre el ovario.

En la primera fase del ciclo se da un incremento de FSH mientras que la LH permanece estable, gracias a la caída de estrógenos y progesterona al final de la fase lútea y a la ausencia de inhibina. La FSH actúa sobre receptores específicos en la granulosa que aparecen en el *folículo preantral* (lo que significa que, inicialmente, el desarrollo de los folículos primordiales es independiente de la actividad hormonal), activando a la aromatasa y favoreciendo la síntesis de estradiol a partir de la androstendiona producida en la teca y de forma simultánea también aumenta la inhibina. La FSH actúa sinérgicamente con los estrógenos para estimular la proliferación de la granulosa, ya que la aparición temprana de estrógenos en el microambiente folicular permite respuestas a concentraciones bajas de FSH. La síntesis de la androstendiona se da gracias a la acción de la LH sobre sus receptores en la teca y está

Introducción

estimulado por la inhibina e inhibido por la activina. A concentraciones bajas, no sólo sirven de sustrato para la aromatasa sino que estimulan su propia aromatización y contribuyen a la producción de estrógenos. La acción sinérgica de los estrógenos y la FSH produce un aumento de la producción de líquido folicular que se acumula en los espacios intercelulares de las células de la granulosa y que eventualmente se unen para formar la cavidad antral, momento en el que el folículo comienza su transición a *folículo antral*. En presencia de FSH, los estrógenos se convierten en la sustancia dominante del líquido folicular. De hecho, la LH no comienza a aparecer hasta la segunda fase del ciclo y los folículos con mayor tasa de proliferación de la granulosa, son los que contienen mayor concentración de estrógenos y menor proporción andrógenos/estrógenos, y los que más posibilidades tienen de albergar un oocito sano. La conversión exitosa a un folículo en el que dominan los estrógenos marca la “*selección del folículo dominante*” que es aquel que está destinado a ovular, mientras que el resto sufren un proceso de atresia y apoptosis. Este proceso tiene lugar gracias al efecto que los estrógenos tienen sobre la secreción hipofisiaria de FSH. Los estrógenos influyen positivamente sobre la acción de la FSH dentro del folículo en vías de maduración, pero su efecto de retroalimentación negativa a nivel hipotálamo-hipofisiario sirve para retirar el apoyo de las gonadotropinas a los folículos menos desarrollados. La caída de los niveles de FSH provoca una disminución de la actividad de la aromatasa dependiente de FSH y limita la producción de estrógenos en los folículos menos maduros, por lo que provoca la conversión a un microambiente androgénico y a un proceso de atresia irreversible, en el cuál también están implicados factores autocrinos y paracrinos. Por lo contrario, el folículo dominante completará su desarrollo preovulatorio (el cuál es FSH dependiente) a pesar del descenso de gonadotropinas, ya al tener la mayor densidad de receptores FSH en las células de la granulosa, creará un microambiente estrogénico adecuado. La acumulación de una masa más grande de células de la granulosa es acompañada por un avanzado

Introducción

desarrollo de la vascularización de la teca. En el día 9, la vascularización tecal en el folículo dominante es el doble de densa que en los folículos antrales. Esto permite que, a pesar de la caída de gonadotropinas, mantenga su sensibilidad a la FSH y complete su desarrollo. En el *folículo preovulatorio*, las células de la granulosa se agrandan y se pueblan de inclusiones lipídicas, mientras que, en la teca, se observan vacuolas y numerosos vasos sanguíneos, lo que le confiere una apariencia hiperémica. Cerca de su madurez, aumenta su producción de estrógenos. En la fase folicular tardía, los estrógenos aumentan lentamente al principio y rápidamente después, alcanzando un pico máximo 24-36 horas previas a la ovulación. Los niveles altos de estrógenos desencadenan el pico de LH. La LH actúa a través de sus propios receptores (cuya síntesis es estimulada por la FSH) y promueve la luteinización de la granulosa del folículo dominante, lo que resulta en una producción de progesterona. Esta hormona, además de facilitar la acción de la LH en la mitad del ciclo, es la responsable, en gran medida, del pico de FSH. Esta acción de la progesterona puede ser considerada un paso más para garantizar la acción completa de la FSH en el folículo, en especial para asegurar que exista un complemento completo de receptores de LH en el lugar adecuado de la granulosa. El periodo preovulatorio se asocia a un aumento de los niveles plasmáticos de 17α -hidroxiprogesterona, que aparentemente no actúa en la regulación del ciclo y simplemente representa la secreción de un metabolito intermediario. Cuando los folículos no dominantes comienzan el proceso de atresia, las células de la teca vuelven a su situación original de componente del tejido del estroma, lo que determina un incremento de los niveles androgénicos plasmáticos en la mitad del ciclo (de hecho, la androstendiona aumenta un 15% y la testosterona un 20%) y el mayor ambiente androgénico intraovárico acelera el proceso de atresia folicular.

A la ovulación precede un pico de LH, el cuál se da gracias al pico estrogénico preovulatorio, determinado por el propio folículo dominante. El inicio del pico de LH parece ser el indicador más fidedigno de ovulación

Introducción

inminente, 34-36 horas previo a la rotura del folículo (se podría calcular 10-12 horas tras el pico de LH y 24-36 horas tras el de estradiol). Para que el oocito madure por completo se debe mantener un nivel adecuado de LH por 14-27 horas, aunque normalmente persiste 48-50 horas. El pico de LH supone la reanudación de la meiosis en el oocito, la luteinización de las células de la granulosa, la expansión del cúmulo y la síntesis de prostaglandinas y otros ecosanoides esenciales para la rotura del folículo.

Antes de la rotura del folículo y la liberación del óvulo, las células de la granulosa comienzan a aumentar de tamaño y a adoptar una apariencia vacuolar característica, asociada a la acumulación de un pigmento amarillo característico. Los capilares comienzan a penetrar en la granulosa una vez finalizado el pico de LH, llegan a la cavidad y a menudo la rellenan de sangre. La angiogénesis es una característica importante del proceso de luteinización, una respuesta a la LH mediada por factores de crecimiento producidos en las células de la granulosa luteinizadas. Durante esta fase y, tras un breve descenso en la síntesis de esteroides por el colapso folicular, se produce un incremento de estrógenos y progesterona por el cuerpo lúteo, cuya funcionalidad depende de la LH, ya que sin su acción, involuciona rápidamente. Al incrementarse la progesterona se produce un espaciamiento progresivo de los picos de LH por una disminución de la frecuencia de los pulsos de GnRH, lo que determina una progresiva disminución de LH y aumento de FSH e inicio de un nuevo ciclo.

1.2. DEFINICIÓN DE HEMORRAGIA UTERINA ANORMAL (H.U.A.).^{14,15}

1.2.1 CICLO MENSTRUAL NORMAL (SEGÚN LA F.I.G.O.), es aquel que presenta una **duración del ciclo** de 28 días; de 21 a 35 días (desde el primer día de la menstruación hasta el primer día de la menstruación siguiente); la **duración de la menstruación** es de 3 a 4 días, con unos límites de 2-7 días, y con un **volumen de pérdida menstrual** de 60-80 gr; entre 50 y 150gr¹⁶ y el **aspecto de la sangre** es roja oscura e incoagulable.

Introducción

Después de la menarquia, en los 5 a 7 años siguientes, los ciclos son relativamente largos; posteriormente aumenta la regularidad a medida que los ciclos se acortan para alcanzar el patrón habitual en los años fértiles. En torno a los 40 años, en un periodo de tiempo que oscila de entre 2 a 8 años previos a la menopausia, aumenta la prevalencia de anovulación, y esto, clínicamente, se manifiesta con un alargamiento de la duración de los ciclos.

La incidencia más alta de ciclos anovulatorios se observa antes de los 20 años y tras los 40^{17,18}. A los 25 años, más del 40% de los ciclos son de 25-28 días; de los 25 a los 35 años, más del 60% siguen este patrón. En general, durante los años fértiles, el 15% de los ciclos son exactamente de 28 días. Sólo el 0,5% de las mujeres presentan ciclos de menos de 21 días y el 0,9% los tienen de más de 35 días,¹⁹ mientras que el 20% los tienen irregulares, sin un patrón definido.²⁰

1.2.2. LOS TRASTORNOS DEL CICLO MENSTRUAL, se pueden clasificar en:^{13,14}

a) **ALTERACIONES EN CANTIDAD, DURACIÓN O AMBAS:**

- *Hipermenorrea o menorragia*: Aumento de las pérdidas menstruales en un ciclo de duración normal. Se define así cuando el volumen de pérdida menstrual supera los 80 mililitros/ciclo (ml/ciclo)^{21,22,23,24}

Algunos autores reservan el término menorragia para el aumento del sangrado (con duración normal), refiriéndose a la menstruación de mayor duración como hipermenorrea (>8 días), y a la combinación de ambas como menometrorragias. Otros autores hacen sinónimos menorragia e hipermenorrea. En ocasiones, por hipermenorrea se designan los sangrados excesivos de menor intensidad, reservándose el de menorragia a los más severos. Finalmente, otros autores definen como hipermenorreas a las reglas abundantes y como dolicomenorrea a las que su duración supera los 7 días.

- *Hipomenorrea o criptomenorrea*: Menstruaciones con ciclos de duración normal cuyas pérdidas no superan los 60 ml/ciclo.

Introducción

b) ALTERACIONES EN LA FRECUENCIA:

- *Polimenorrea*: Aumento en la frecuencia de la menstruación, esto es, ciclo menores de 21 días.
- *Oligomenorrea u opsomenorrea*: Aumento de la duración de los ciclos menstruales, esto es, cuando superan los 35 días.

c) HEMORRAGIAS SOBREAÑADIDAS:

- *Adicionales (pre/postmenstruales o postcoitales)*.
- *Intercalares o spotting*: Sangrado escaso en cualquier momento del ciclo menstrual. El periovulatorio se considera fisiológico; el premenstrual en mujeres mayores de 35 años indica una insuficiencia luteínica y el secundario a toma de anticonceptivos orales combinados (ACO) por olvido de tomas, o en los primeros ciclos o tras periodos prolongados con preparados de baja dosis.

d) HEMORRAGIAS IRREGULARES:

- *Persistentes (metrorragias o menometrorragias)*: Sangrados de origen uterino en ausencia de menstruación. Si son muy abundantes se denominan menometrorragias.
- *Discontinuas (ataxia menstrual)*.

Cuando las pérdidas menstruales superan los 60 ml/ciclo, la mayoría de las mujeres con una dieta occidental promedio, tiene riesgo de desarrollar una anemia ferropénica^{21, 25}. De hecho, aproximadamente el 10% de las mujeres que llegan al nivel de pérdida de menorragia presentan deficiencia de hierro ya que no puede ser compensada con una dieta específica²⁶.

En una publicación de Shapley, la incidencia acumulada en 12 meses de menorragia fue el 25% con intervalos de confianza entre el 22 al 29%. La incidencia de metrorragia fue del 29% (intervalo de confianza del 26 al 32%), oligomenorrea del 15%, sangrado intermenstrual del 17% y el sangrado postcoital del 6%²⁷.

1.3. ETIOLOGÍA DE LA HEMORRAGIA UTERINA ANORMAL.^{28,29}

Existen múltiples causas de H.U.A. Las más frecuentes son las debidas a patología local orgánica: hemorragias secundarias a miomas submucosos o intramurales que deformen cavidad, a pólipos endometriales, a adenomiosis y a infecciones. Causas de menos frecuencia pero de obligado despistaje en el estudio de la H.U.A. son la patología maligna (cervical, endometrial o miometrial) y las enfermedades sistémicas.

1.3.1. CAUSAS DE HEMORRAGIA UTERINA ANORMAL:

- **CAUSAS SISTÉMICAS:**

- ENFERMEDADES SISTÉMICAS CRÓNICAS:

- Hipertensión arterial (HTA)
- Cardiopatías
- Nefropatías
- Aterosclerosis
- Cirrosis
- Diabetes mellitus (DM)
- Alteraciones tiroideas

- HEMOPATÍAS:

- Trombocitopatías: Enfermedad de von Willebrand
- Trombocitopenia: leucemia
- Alteraciones vasculares
- Déficit de factores de la coagulación
- Anemia de la enfermedad crónica y ferropénica

- FACTORES PREDISPONENTES:

- Obesidad
- Grandes fumadoras
- Trastornos psiquiátricos: síndrome ansioso-depresivo
- Alcoholismo

Introducción

- **CAUSAS GINECOLÓGICAS:**
- INFLAMATORIAS Y/O INFECCIOSAS:
 - Exocervicitis
 - Endocervicitis
 - Endometritis
- TRAUMATISMOS LOCALES:
 - Electro/criocogulación cervical
 - Conización cervical
 - Prolapso uterino grado IV
- ALTERACIONES ENDOCRINAS:
 - Ciclo monofásico
 - Persistencia de cuerpo lúteo
 - Tumor funcionante de ovario: tecoma, tumor de células de la granulosa.
- TUMORALES:
 - BENIGNAS:
 - Adenomiosis
 - Endometriosis
 - Miomas submucosos o intramurales que deformen cavidad
 - Pólipo endometrial o cervical
 - MALIGNAS:
 - Carcinoma cervical
 - Carcinoma endometrial
 - Sarcoma miometrial
 - Coriocarcinoma
 - Pólipo degenerado
- IATROGÉNICAS:
 - Dispositivo intrauterino (DIU)
 - Administración de anticoagulantes orales, ACO, terapia hormonal sustitutiva (THS).

Introducción

• CAUSAS ESPECIALES:

- Crisis genital del recién nacido
- Ovulación
- Fístula arteriovenosa intrauterina.
- Implantación ovular: Síndrome de Long y Evans

En resumen, según la edad de la paciente deberíamos sospechar, por ser las causas más frecuentes:

PACIENTES EN EDAD FÉRTIL:

- Miomas
- Pólipos endometriales
- Hiperplasia endometrial
- Endometritis

PACIENTES PERI/POSMENOPAÚSICAS:

- Miomas y pólipos
- Atrofia endometrial
- Hiperplasia endometrial
- Adenocarcinoma de endometrio

1.3.2. ESTUDIO ETIOLÓGICO DE LA HEMORRAGIA UTERINA ANORMAL.

Ante una paciente que consulta por HUA se debe realizar un estudio etiológico que permita, posteriormente, realizar un tratamiento específico.

Al evaluar a estas pacientes, se deben seguir aquellas recomendaciones que de la forma más objetiva posible sean las más eficientes, descartando aquellas que tengan poco valor diagnóstico o que su rendimiento no sea apropiado. Para ello seguiremos los niveles de evidencia del Royal College Obstetricians and Gynecologist (RCOG) de Gran Bretaña que las cataloga:

Nivel de evidencia A: Estudios aleatorizados

Introducción

Nivel de evidencia B: Estudios observacionales o experimentales sólidos

Nivel de evidencia C: Pruebas de menor evidencia avaladas por expertos y autoridades en la materia

Se debe realizar de manera sistemática y de forma ambulatoria; sólo se hospitalizará a la paciente cuando haya un cuadro de anemia severa, hemorragia copiosa o si se necesita una prueba diagnóstica/terapéutica urgente.

Lo primero que haremos será una anamnesis detallada para determinar si reúne criterios para iniciar el estudio tales como³⁰:

- Menorragias repetitivas
- Menorragias anemizantes
- Otras alteraciones menstruales asociadas
- Factores de riesgo para adenocarcinoma de endometrio
- Antecedentes personales especiales
- Fracaso de tratamientos previos
- Repercusiones psicosociales

✓ Historia clínica detallada (nivel de recomendación C). Es básica y fundamental y debe realizarse obligatoriamente. En ocasiones es suficiente para hacer el diagnóstico y siempre es orientativa a la hora de valorar la conveniencia de las exploraciones complementarias. Según el estudio de Long³¹, se debe recabar información sobre:

- Características de la alteración menstrual. Tipo, inicio, duración, naturaleza ocasional o repetitiva, repercusiones (hemodinámicas, personales y en la calidad de vida), factores desencadenantes, otras alteraciones menstruales asociadas, y otra sintomatología asociada (fiebre, dolor, dispareunia, alteraciones digestivas o urinarias, pérdida de peso, etc).

- Antecedentes familiares. Antecedentes de alteraciones menstruales, diátesis hemorrágica, neoplasias, patología autoinmune, etc.

- Antecedentes personales generales. La edad es básica y también

Introducción

los antecedentes médicos (coagulopatías, enfermedades hepáticas, renales y tiroideas) y quirúrgicos. Son importantes los tratamientos previos o actuales (anticoagulantes o antiagregantes, psicofármacos, quimioterapia, hormonas, etc)

- Antecedentes obstétricos. Gestaciones o partos, su normalidad o patología.

- Antecedentes ginecológicos. Menarquia y menopausia, tipo menstrual, esterilidad, patología ginecológica, cirugía ginecológica, anticoncepción, DIU, terapéutica hormonal. También es importante considerar factores de riesgo para el adenocarcinoma de endometrio (edad > 35-40 años, obesidad, oligomenorrea, estrogenoterapia sin gestágenos, ovarios poliquísticos, tamoxifeno (TMX))

- ✓ Exploración física. Una cuidadosa exploración clínica general y genital es indispensable y nunca se debe establecer un diagnóstico ni instaurar un tratamiento sin una exploración pélvica y general, que según Long³¹ debe incluir:

- Exploración general: tensión arterial, pulso, temperatura, peso, talla y nivel de conciencia, además de valorar la palidez mucocutánea o la existencia de hematomas, petequias o equimosis. Además, algunos autores recomiendan realizar una exploración mamaria, abdominal, hepática y de tiroides.

- Exploración ginecológica. Inspección de la vulva, la vagina y el cérvix, para descartar lesiones traumáticas, cuerpos extraños, atrofia, colpitis, pólipos cervicales o masas exofíticas, hilos de DIU, etc. Debe realizarse de manera sistemática un tacto vaginal bimanual para la valoración del útero, masas anexiales, del fondo de saco de Douglas, dolor a la movilización cervical, etc. Puede omitirse en vírgenes y en situaciones muy especiales.

- ✓ Pruebas complementarias:

- Hemograma completo. El 66% de las mujeres con menorragia tienen una hemoglobina (Hb) menor de 12 gramos/decilitro (gr/dl). Una cifra menor

Introducción

traduce la existencia de una menorragia mejor que la propia valoración subjetiva de la paciente²². Este punto de corte tiene, para el diagnóstico de menorragia, una sensibilidad del 43%, una especificidad del 94%, un valor predictivo positivo del 74% y un valor predictivo negativo del 80%.^{32,33} Sin embargo, una cifra mayor no descarta la existencia de una menorragia. La disminución del hematocrito (Hto) y, sobre todo, de la hemoglobina, puede confirmar la existencia de una menorragia, pero antes de atribuir una anemia ferropénica a la misma, hay que descartar otras fuentes de sangrado. La determinación de ferritina es más fiel que la hemoglobina. Una ferritina menor de 65 mmol/l tiene una sensibilidad del 90%, una especificidad del 85%, un valor predictivo positivo de 73% y un valor predictivo negativo de 95%.³¹ Es el primer parámetro que disminuye en las situaciones de ferropenia pero según un grado de evidencia B (estudios observacionales o experimentales sólidos), no sería necesaria su determinación sistemática y únicamente está indicada para el estudio exhaustivo de las anemias³⁴.

- Test de gestación. Hay que descartar la gestación sobre todo en las perimenopáusicas y en las adolescentes, independientemente de los métodos anticonceptivos y aunque nieguen tener relaciones sexuales.

- Estudio de la función hepática, renal y tiroidea, si tras la anamnesis se sospecha una posible afectación.

- Estudio de la hemostasia. Si bien se han descrito alteraciones de la hemostasia (principalmente la enfermedad de von Willebrand) en el 11-17%^{35,36} de las mujeres con menorragia, frente al 0,8-1,3% de la población general³⁶, no se recomienda la realización sistemática del estudio de la hemostasia en todas las menorragias. Sin embargo, debe practicarse antes de realizar pruebas diagnósticas invasivas o tratamientos quirúrgicos, cuando la menorragia aparece desde la menarquia, cuando existen antecedentes personales o familiares de diátesis hemorrágica o cuando no exista respuesta al tratamiento.

- Estudio de progesterona en fase lútea para distinguir entre ovulatoria vs anovulatoria.

Introducción

Según las recomendaciones del RCOG de Londres, es imprescindible realizar en anamnesis como valoración inicial (nivel de evidencia C), mientras que las determinaciones analíticas descritas no son necesarias en todos los estudios de menorragia (nivel de evidencia B).

✓ Otras exploraciones complementarias. La medicina basada en la evidencia y la gestión clínica han demostrado que no es correcta la aplicación desmedida de todas las posibilidades diagnósticas en todas las menorragias. Las pruebas de las que disponemos hoy en día son la citología cérvicovaginal y endometrial, la ecografía transvaginal, la histerosonografía, la biopsia por aspiración, la dilatación y legrado y la histeroscopia. Estas pruebas las debemos aplicar de forma escalonada valorando:

- Estudios previos no concluyentes
- Aparición de recidivas
- Mala respuesta al tratamiento médico
- Según disponibilidad del centro
- Valorando el coste-beneficio en cada caso individual

- Ecografía transvaginal. La mayoría de los autores recomiendan su realización en la evaluación inicial de las menorragias,^{31,37} si bien otros la reservan para los fracasos terapéuticos, recurrencias o pacientes remitidas al ginecólogo por el médico de atención primaria³⁴. Con esta prueba se valora el grosor endometrial y la existencia de lesiones estructurales (pólipos endometriales, miomas submucosos o intramurales, adenomiosis). El límite del grosor endometrial normal está en función de la edad de la mujer y del momento del ciclo en el que se practique la prueba³⁸. El rendimiento diagnóstico depende de los criterios de selección de la población. Así se han descrito un 57% de anomalías en pacientes rebeldes al tratamiento médico³⁹. Sin embargo, entre las menorragias no seleccionadas la frecuencia de patología es notablemente menor. Una ecografía positiva tiene un 93% de posibilidades de que realmente exista patología, mientras que si es negativa esta cifra se reduce al 7%^{40,41,42}. La HSG (histerosonografía)

Introducción

incrementa las posibilidades diagnósticas^{43,44,45,46}. El doppler-color y la ecografía 3D se encuentran aún en líneas de investigación; todavía no se han obtenido resultados prácticos para la patología endometrial benigna, ya que respecto a la patología endometrial maligna presenta datos prometedores⁴⁷. La eco 3D ofrece una serie de modos únicos de estudiar el endometrio y el útero como son la navegación virtual⁴⁸, TUI (*tomographic ultrasound imaging*), VCI (*volumen contrast imaging*) y el VOCAL (*volumen organ computer aided analysis*)^{49,50} y, por supuesto, los índices vasculares con power-doppler y doppler pulsado. Así mismo, la eco 3D permite el análisis off-line de los volúmenes uterinos almacenados.

Con un nivel de evidencia B, se considera imprescindible realizar una ecografía ginecológica en mujeres con hemorragias uterinas disfuncionales (H.U.D.). y peso ≥ 90 Kg, edad ≥ 45 años y/o factores de riesgo de hiperplasia endometrial (infertilidad, nuliparidad, historia familiar de cáncer de colon o de endometrio, exposición a estrógenos). Ante una ecografía que revela un endometrio alterado o patología intracavitaria se debe realizar una histeroscopia con toma de biopsia dirigida si la lesión es focal y si es difusa, así mismo, se podría tomar una muestra previa a la prueba⁴¹. La histerosonografía, con perfusión de suero salino, permite una evaluación adecuada de la posible patología intracavitaria⁴².

- Estudios anatomopatológicos.

✓ Citología endometrial. Diversos autores refieren una buena sensibilidad diagnóstica (75-100%) mediante el estudio citológico de la cavidad endometrial (lavado, aspiraciones, cepillado)³⁸. Sin embargo, en la actualidad ha sido reemplazada por otras herramientas diagnósticas. La mayoría de los autores incluye la citología cérvico-vaginal entre las pruebas indispensables a realizar en la paciente con menorragias, siempre que no la tuviera realizada recientemente.⁵¹

✓ Biopsia endometrial. Es la técnica estándar para la valoración del endometrio, con una sensibilidad y especificidad del 85-90% y del 95%

Introducción

respectivamente.³⁸ Tiene poquísimas complicaciones, no requiere anestesia y casi siempre puede realizarse en la consulta. Es útil para diagnosticar o descartar la presencia de hiperplasias o adenocarcinoma de endometrio. Se pueden realizar biopsias dirigidas, por histeroscopia, o a ciegas mediante microlegrado o aspiración endometrial con cánula de Cornier, aunque éstas han sido desplazadas actualmente por la primera opción.³⁴ En general, con un nivel de evidencia C, se acepta que no es necesario obtener una biopsia endometrial en el estudio inicial de la paciente con menorragia, ya que la incidencia de hiperplasia o de adenocarcinoma en esta población es del 1%, aunque el 36-38% de los adenocarcinomas presentan como primer síntoma una menorragia.^{52,53}

La biopsia endometrial estaría siempre indicada en:

- Pacientes mayores de 35-40 años
- Asociación con otras alteraciones menstruales
- Fracasos terapéuticos y recidivas
- Factores de riesgo para el adenocarcinoma de endometrio
- Casos derivados desde atención primaria
- Previo a tratamiento quirúrgico

✓ Histeroscopia (HSC). Se considera el “gold standard” para el estudio de las menorragias y de otras hemorragias uterinas anormales, con una sensibilidad del 98% y una especificidad del 93-100%, aunque no se debe realizar a todas las pacientes con menorragia y la mayoría de los autores la incluyen como técnica de segunda línea diagnóstica tras la ecografía y la biopsia con cánula de Cornier. Con un nivel de recomendación B, la histeroscopia es de elección en casos de patrón de sangrado errático, fallo del tratamiento médico y/o ecografía sugestiva de patología endometrial. Permite una visualización directa de la cavidad y el diagnóstico de pólipos endometriales, miomas submucosos, focos de hiperplasia o adenocarcinoma con posibilidad de tomar una biopsia dirigida e incluso realizar un tratamiento quirúrgico³⁴ Aunque hasta hace poco estaba contraindicada en sangrados abundantes, en la actualidad con vainas

Introducción

amplias y potente flujo de lavado se pueden realizar.⁵⁴

✓ **Legrado diagnóstico.** No se debe utilizar salvo caso de urgencia, y con el objetivo de conseguir una buena y rápida hemostasia, a la vez que nos permite obtener material endometrial y endocervical para estudio anatomopatológico.

En general, a la hora de elegir las diferentes pruebas diagnósticas podemos seguir la siguiente tabla:

SIN RIESGO DE HIPERPLASIA O CA DE ENDOMETRIO	Anamnesis Exploración Analítica Eco + HSG Cornier
CON FACTORES DE RIESGO NO RESPUESTA AL TRATAMIENTO RECIDIVA EXP COMPLEMENTARIA NO CONCLUYENTE	Histeroscopia
URGENCIA	Legrado

Tabla I: Pruebas complementarias en diagnóstico de H.U.A. en pacientes perimenopáusicas

Si se analiza la potencia diagnóstica de las diferentes pruebas complementarias encontramos:

	Sensibilidad	Especificidad
Aspirado endometrial	60-90%	98,5%
Legrado	65-90%	100%
Ecografía	82%	80%
HSG	100%	80%
HSC	98%	93-100%

Tabla II: Potencia diagnóstica de pruebas complementarias en el estudio de la H.U.A. perimenopáusica

A pesar del estudio etiológico, en aproximadamente un 50% de las H.U.A. no se encuentra una causa atribuible y, por lo tanto, se definen como **hemorragias uterinas disfuncionales**.⁵⁵ Esto es, el diagnóstico de H.U.D.

Introducción

es de EXCLUSIÓN⁵⁶. El concepto de H.U.D. engloba una serie de alteraciones menstruales excesivas o prolongadas. Son hemorragias sin un origen orgánico subyacente, pero asociadas a una alteración en la regulación hormonal del ciclo menstrual o a una alteración en la hemostasia local endometrial (desequilibrio a nivel vascular en el endometrio entre la vasoconstricción y la agregación plaquetaria mediada por prostaglandinas 2α ($PG2\alpha$) y tromboxano A₂ (TXA₂) y la vasodilatación mediada por la PGE₂ y prostaciclina (PC)). Dentro de esta entidad se pueden distinguir dos grandes grupos⁵⁶:

- H.U.D. CON ANOVULACIÓN: Son las más frecuentes (90%). Se describen dos mecanismos fisiopatológicos:

- Nivel de estrógenos estables durante días sin alcanzar cifras elevadas pero que producen estímulo constante y estable sobre el endometrio, con fase de proliferación mantenida más allá de los límites de capacidad de soporte endometrial, terminando en menorragia por disrupción. En estos casos se da una fase de amenorrea previa y es típico de la perimenopausia.

- Nivel fluctuante de estrógenos alcanzándose niveles muy altos con bruscas caídas con alteraciones en la producción de FSH y LH con ausencia de picos ovulatorios de LH. En un momento determinado, la alta tasa de estrógenos pone en marcha el feedback negativo e inhibe la secreción de gonadotropinas, con lo que falla el soporte gonadotrofo del folículo, a lo que sigue una caída brusca del nivel estrogénico con la consiguiente hemorragia por privación. También va precedida de un periodo de amenorrea y en el ovario es frecuente la presencia de folículos quísticos persistentes.

- H.U.D.OVULATORIA: Representan el 15% del total y son más frecuentes en la edad fértil. Se deben a alteraciones en la fase folicular y/o lútea aunque lo más frecuente es una combinación de ambas.

Introducción

- *Alteraciones en la fase folicular:*

Un acortamiento excesivo (<5 días) origina una preparación insuficiente del endometrio y un mal desarrollo de los receptores de progesterona por lo que también conlleva una insuficiencia de cuerpo lúteo.

Una fase folicular alargada (>32 días) conlleva una proliferación excesiva del endometrio por lo que tras la ovulación se daría una hemorragia excesiva por disrupción.

- *Alteraciones en la fase lútea:*

Puede existir una alteración de los receptores para progesterona, lo que se traduciría en una maduración irregular del endometrio.

Insuficiencia del cuerpo lúteo, que conlleva un acortamiento de los ciclos o manchados premenstruales.

Persistencia de cuerpo lúteo o enfermedad de Halban, que produce una hemorragia muy prolongada.

- *Alteraciones mixtas:*

Fase folicular acortada con cuerpo lúteo insuficiente.

Fase folicular alargada con cuerpo lúteo insuficiente.

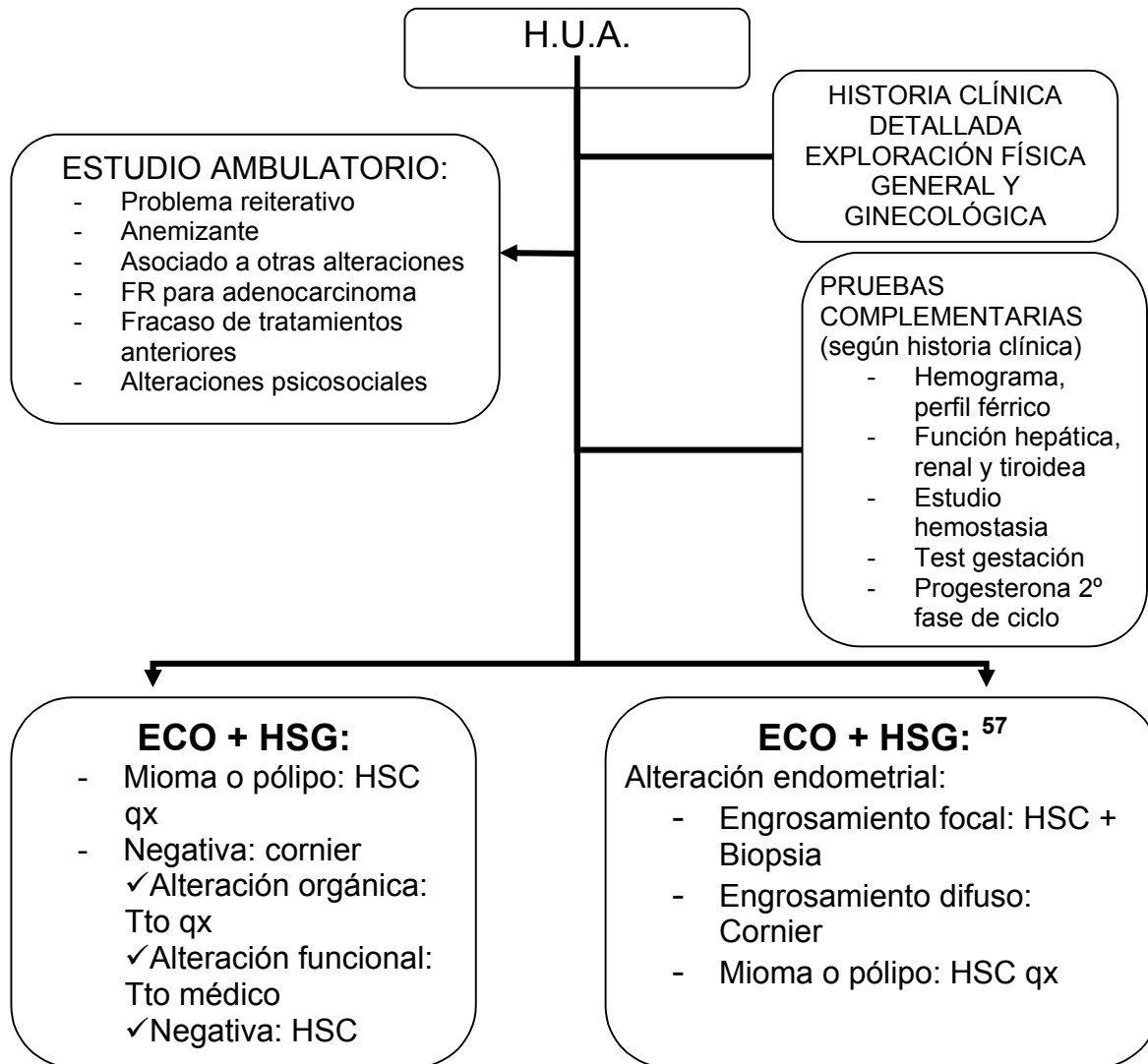
- *Spotting intermenstrual:* por una caída excesiva de los estrógenos en el momento de la ovulación.

Esta subdivisión de las H.U.D. carece de importancia en la práctica clínica, salvo que la mujer desee una gestación, ya que el tratamiento empírico es el mismo para ambas.

La H.U.D. incluye tanto a la menorragia, la metrorragia, la polimenorrea, la oligomenorrea, la amenorrea, el sangrado intermenstrual y sangrado postcoital. Por lo tanto, la H.U.D. y menorragia no son términos intercambiables, ya que la H.U.D. es un subtipo de menorragia que se realiza tras un diagnóstico de exclusión.

Introducción

ALGORITMO DIAGNÓSTICO ANTE H.U.A. EN PACIENTE PERIMENOPAÚSICA.



1.4 PÓLIPOS ENDOMETRIALES¹³

1.4.1. CONCEPTO.

El pólipo endometrial es una neoformación de la mucosa uterina (proliferación focal del estrato basal), y suele estar revestido por epitelio y cantidades variables de glándulas y estroma, organizado sobre una raíz vascular y unido a la pared uterina por una superficie más o menos amplia⁵⁸.

1.4.2. EPIDEMIOLOGÍA.

Su frecuencia es desconocida, aunque se estima en torno al 24%, ya que la mayoría son asintomáticos y su hallazgo suele ser casual tras una histerectomía (HT) o un legrado. Sin embargo, la práctica cada vez más generalizada de técnicas diagnósticas como la ecografía transvaginal o la histeroscopia hace que su diagnóstico y tratamiento sea cada vez más frecuente en pacientes asintomáticas.

Se ha descrito su presencia en edades comprendidas entre los 12 y 81 años, siendo el tramo más frecuente de aparición el de los 50 años.⁵⁹ Se acepta que los niveles de estrógenos tienen un papel en la patogénesis de los pólipos endometriales.

1.4.3. ANATOMÍA PATOLÓGICA.

Macroscópicamente, son tumoraciones de color rojo oscuro y de consistencia firme, cuyo tamaño oscila entre 3 mm y 12 cm, en cuyo caso ocuparía toda la cavidad uterina protuyendo por el OCE hacia la vagina, aunque lo más frecuente es que midan entre 0,5 y 3 cm de diámetro. La base de implantación puede ser amplia (sésil) o delgada (pediculado). La mayoría de los pólipos crecen a partir del fondo uterino y de las regiones cornuales. En el 80% de los casos se presentan de forma aislada.

Microscópicamente se distinguen dos variedades: los “*pólipos funcionantes*”, cuyas glándulas muestran cambios secretorios en la segunda

Introducción

mitad de ciclo y su patrón histológico es similar al de la hiperplasia endometrial y los “*pólipos no funcionantes*”, que no presentan estos cambios. En las pacientes postmenopáusicas, las glándulas del pólipo se encuentran revestidas por un epitelio atrófico y rodeadas de un estroma fibroso.

El aspecto más controvertido de los pólipos endometriales es el de su posible malignización. Aunque existe unanimidad en considerarlo un hecho improbable en las premenopáusicas, es más discutible en las postmenopáusicas. Según la literatura, la tasa de malignización varía del 0,8 al 4,8 %. Existen distintos factores de riesgo descritos para la malignización de los pólipos endometriales, tales como el estado de postmenopausia (tanto en pacientes asintomáticas como las que presentan una H.U.A. y, sobre todo, si la menopausia es de aparición tardía), la edad avanzada, la obesidad, HTA, THS, tratamiento con TMX y la presencia de sintomatología en el momento del diagnóstico.⁶⁰

1.4.4. CLÍNICA Y DIAGNÓSTICO.

La mayoría son asintomáticos y cuando dan síntomas suelen ser metrorragias postmenopáusicas o sangrado intermenstrual irregular. En los pólipos gigantes que asoman por el OCE, puede existir dolor por la dilatación cervical y el sangrado suele ser más abundante.

El diagnóstico definitivo es anatomopatológico. La sospecha puede hacerse mediante ecografía transvaginal, que incluso puede identificar el pedículo mediante el Doppler color, la histerosonografía o la histeroscopia, siendo este último, el método diagnóstico de elección, ya que permite su perfecta definición y la toma de biopsia⁶¹.

1.4.5. TRATAMIENTO.

El tratamiento de elección es el quirúrgico, polipectomía mediante legrado, torsión, técnica del lazo, electroresección o con pinzas de biopsia-tijeras (hasta 1 cm). La polipectomía bajo histeroscopia es el “gold standart”,

Introducción

aunque hay que tener en cuenta el alto coste, los riesgos quirúrgicos o la necesidad de personal cualificado⁶². El estudio anatomopatológico de la pieza permite descartar malignidad, aunque en casos de bajo riesgo, esto es, mujeres asintomáticas sin factores de riesgo si presentan un único pólipo de menos de 2 cm en premenopáusicas o menos de 1 cm en postmenopáusicas, puede ser suficiente una actitud expectante, ya que se piensa que este tipo de pólipos pueden regresar.

Actualmente se aconseja la resección del pólipo en:

- Pólipos en mujeres sintomáticas
- Pólipos asintomáticos si existen factores de riesgo para hiperplasia o cáncer (postmenopáusicas, antecedentes familiares o personales de cáncer de ovario, endometrio, mama o colorrectal, uso de TMX, anovulación crónica, obesidad, terapia con estrógenos o antecedentes de hiperplasia endometrial), independientemente del tamaño del mismo.
- Pólipos asintomáticos en mujeres sin factores de riesgo, pero con presencia de múltiples pólipos o un único pólipo mayor de 2 cm en mujeres premenopáusicas o mayor de 1 cm en mujeres postmenopáusicas.
- Mujeres infértiles que deseen embarazo. Se ha comprobado que la tasa de embarazos es mayor tras polipectomía por histeroscopia.

1.5 DETERMINACIÓN DEL SANGRADO MENSTRUAL.

El diagnóstico de menorragia se realiza, normalmente, dentro de un contexto clínico según la percepción individual que cada paciente tiene de sus pérdidas menstruales. Sin embargo, la evidencia demuestra una escasa relación entre el volumen de sangrado subjetivo con la medida objetiva del mismo^{55,63,64,65}. En los estudios realizados por Hurskainen y colaboradores, se concluye que el sangrado menstrual se tiende a sobreestimar^{66,67}. De hecho, hasta en un 50% de las pacientes que consultan por menorragia, se evidencian unas pérdidas menstruales dentro de la normalidad cuando la medida es objetiva^{22,55,68} y, aproximadamente la mitad de las histerectomías

Introducción

indicadas por esta problemática, que representan hasta el 20% del total^{7,69,70}, se realizan en mujeres eumenorreicas⁶⁴. Por el contrario, el 4% de las mujeres con menorragia confirmada, definen sus periodos como escasos o moderados²² y sólo en el 15% de las anemias ferropénicas secundarias a pérdidas ginecológicas, la mujer define sus reglas como abundantes^{71,72}.

Estos datos apoyan la necesidad, en la práctica clínica cotidiana, de un test diagnóstico que permita una determinación sencilla, reproducible y lo más objetiva posible de la cantidad de sangrado menstrual. De esta manera, al realizar un diagnóstico más exacto, se podría planificar de forma más individualizada el manejo terapéutico. Actualmente se estima que el 60% de las mujeres con esta problemática son sobretratadas y, sin embargo, existen estudios que demuestran que la paciente rechazaría cualquier terapéutica al ser informada de que sus pérdidas menstruales están dentro de la normalidad.^{73,74} Además, la percepción de la paciente sobre sus pérdidas menstruales, también influye en el grado de satisfacción con el tratamiento, ya que según el estudio de Gannon y colaboradores⁶⁸, aquellas pacientes con menorragia comprobada son las que muestran una mayor satisfacción con los resultados terapéuticos.

1.6 MÉTODOS DE DETERMINACIÓN DEL VOLUMEN DE SANGRADO MENSTRUAL.

Se estima que del total de las mujeres que acuden al ginecólogo por sangrado menstrual abundante, un 22-30% serían diagnosticadas de menorragia simplemente con la anamnesis y exploración física, frente al 10% que se obtendría cuando se usa un método diagnóstico objetivo.^{4,74}

Sin embargo, actualmente no existe ningún método diagnóstico objetivo para la menorragia aplicable a la práctica clínica diaria^{75,76}.

Los primeros intentos de conseguir un método de medida objetiva del sangrado menstrual se remontan a 1904, cuando *Hoppe–Seyler* describió el **método colorimétrico** para la medida del volumen menstrual⁷⁷

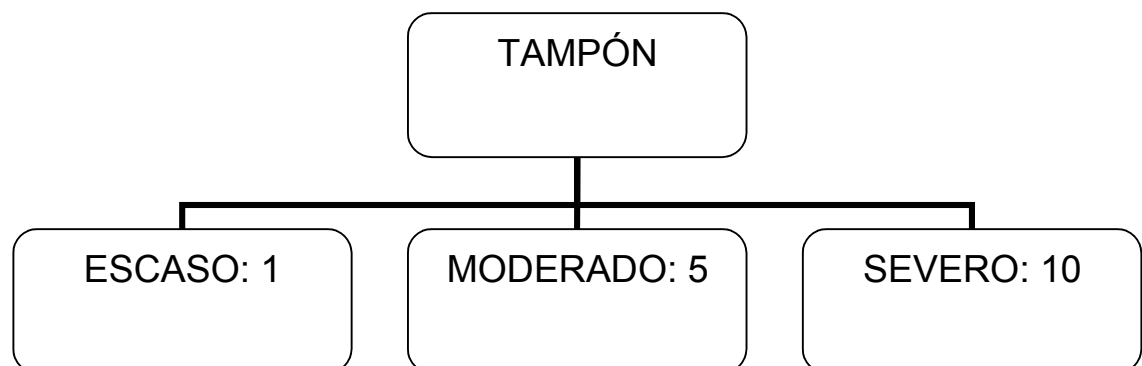
Introducción

Posteriormente, en 1964, *Hallberg y Nilsson* describen el **test de la hematina alcalina**, considerado todavía hoy el método “gold standard” para la medida objetiva del volumen de sangrado menstrual⁷⁸. Sin embargo, debido a su complejidad metodológica, no es aplicable en la práctica clínica aunque han sido muchos los intentos de simplificar su metodología^{79,80,81}. Según lo descrito, se recogen las compresas y tampones usados durante la menstruación y se procede a un proceso de lavado con detergente no iónico (Triton X-100) a una concentración de 0'1%. Se centrifuga a 3000 revoluciones por minuto (rpm) durante 3 minutos y se mezcla con 0'85 mol/l de carbonato sódico y tras 10 minutos la hemoglobina se transforma en hematina. Posteriormente se mide su concentración mediante absorbancia en un espectro de 550 nanómetros (nm) y se calcula la concentración de hemoglobina mediante la siguiente fórmula:

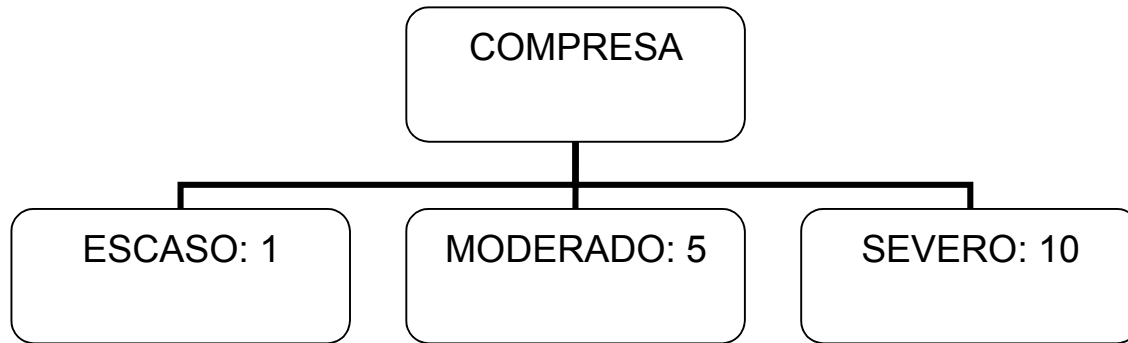
$$\text{Hb} = \text{absorbancia} \times 3'26$$

$$\text{MBL (ml)} = \text{Hb (gr/dl)} \times 100 / [\text{Hb}] \text{ sangre periférica (gr/dl)}$$

En 1990, *Highman* y colaboradores describen el **PBCA: pictoral blood loss assessment chart**⁸², sin duda el más usado en los distintos estudios, aunque recientemente se cuestiona su validez al tener una alta tasa de falsos positivos con el consiguiente sobrediagnóstico^{83,84}. El autor lo describió con una sensibilidad del 86% y una especificidad del 89% para el diagnóstico de menorragia. Consiste en un pictograma en el que la mujer apunta el número de compresas y/o tampones y el grado de manchado de los mismos, que han usado durante la menstruación.



Introducción



Episodios de pérdidas menstruales sin protección: - Leves: 1

- Severas: 5

Posteriormente se realiza una cuantificación del resultado con un punto de corte para el diagnóstico de menorrágia de 100, aunque posteriormente, y con el fin de disminuir la tasa de falsos positivos, se fijó en 185. Puntuaciones superiores al punto de corte permite realizar un diagnóstico cualitativo de menorrágia.

Existen otros cuestionarios con la misma base metodológica del PBCA que no han sido muy usados y que presentan los mismos problemas de interpretación^{85,86,87}

En el 2001, *Katrina* y cols describen el **pictograma menstrual**,⁶⁷ el cual permite un diagnóstico cuantitativo de menorrágia con una sensibilidad del 86% y una especificidad del 88% comparado con el test de la hematina alcalina. La diferencia con el PBCA es, que en este método se determina un valor de sangre en mililitros para cada grado de manchado de la compresa y/o tampón, y así, después de que la mujer haya apuntado el total de sanitarios usados durante la menstruación, se estima el total de pérdida sanguínea en mililitros.

Otros métodos de medida con escasa repercusión son, por ejemplo el **diafragma menstrual** descrito por *Gleeson* en 1993^{88,89} el cual consiste en un diafragma de látex y con forma de cono que se introduce en la vagina con la base sobre el cérvix y con una apertura en el vértice por donde se vacía el contenido para su posterior cuantificación. Aunque se elimina el sesgo de la distinta capacidad de absorción de los productos sanitarios, es un método poco aceptado por la población, de tal manera que hasta el 45% de las

mujeres encuentran dificultades en su inserción y al 65% le resulta incómodo. En 1984, *Pendergrass* describe un método en el cuál las pérdidas sanguíneas se relacionan con el peso del total de compresas y/o tampones usados.⁹⁰

1.6.1 ¿CUÁNTAS DETERMINACIONES SON NECESARIAS PARA ESTABLECER EL DIAGNÓSTICO DE MENORRAGIA?

Existe actualmente una controversia en cuanto a la necesidad de realizar medidas repetidas para certificar el diagnóstico de menorragia. Mientras que determinados autores como *Hallberg y Nilsson*⁹¹ postulan que existe una constancia intraindividual para las pérdidas menstruales y que, por lo tanto, una determinación es suficiente, otros estudios como los realizados por *Haynes*⁹² y *Vasilenko*⁸¹ concluyen que existe una clara variación en los distintos ciclos por lo que es necesario realizar medidas repetidas.

Posteriormente, *Gannon*⁶⁸ concluye que existe una cierta constancia en las pérdidas menstruales y que las medidas repetidas sólo deberían realizarse cuando existieran aberraciones en la metodología de cuantificación.

1.7 FACTORES QUE INFLUYEN EN EL VOLUMEN DE PÉRDIDA MENSTRUAL.⁹³

Es un hecho demostrado la falta de relación entre la percepción subjetiva que una mujer tiene del volumen de sus pérdidas menstruales con la medida objetiva de las mismas.^{22,94} La valoración individual que la paciente tiene está influenciada por numerosos factores: culturales, religiosos, familiares e individuales.⁵⁵

Sin embargo, existen otros factores que determinan de forma objetiva

Introducción

variaciones en el volumen de la menstruación, entre los que cabe destacar:

- IMC (Índice de Masa Corporal). A mayor IMC mayor sangrado menstrual, ya que en las pacientes obesas existe un ambiente de hiperestrogenismo por el incremento de producción de estrona en la grasa periférica que favorece la hiperplasia endometrial.

- Tabaquismo. Las mujeres fumadoras tienden a un estado de hipoestrogenismo por lo que su sangrado menstrual será menor.

- Tamaño y peso uterino. A mayor paridad, mayor volumen y peso uterino, lo cuál se relaciona con una mayor pérdida menstrual aunque no está clara la correlación entre el área endometrial con el volumen de la regla cuando ésta se mide de forma objetiva.

- Número de días de menstruación. En principio, a mayor número de días de sangrado, mayor volumen final, aunque dependerá, en todo caso, de la intensidad de las pérdidas.

En contrapartida, entre los factores que sólo influyen de manera subjetiva en la percepción de las pérdidas menstruales destacan:

- Número de compresas y/o tampones usados. Aunque cabría esperar una relación lineal entre este hecho y el volumen menstrual final, son tantos los factores secundarios a tener en cuenta (culturales, raciales, actividad física, grado de absorción...) que la correlación final es poco sólida.

- Número de días de sangrado. La mayoría de las mujeres lo asocian a menorragia sin tener en cuenta la intensidad de las pérdidas.^{95,96}

- Dismenorrea. Las mujeres con esta problemática suelen sobreestimar las menstruaciones^{24, 68, 97}.

- Edad. Está comprobada una menor tolerancia a las reglas abundantes en las mujeres de menor edad.

- Nivel socioeconómico. Un nivel bajo se asocia a una percepción más exagerada del volumen menstrual.

- Factores psicosociales.⁹⁸ Son importantes y, aunque Granlese⁹⁹ en su estudio no encontró diferencias en los rasgos de personalidad entre las pacientes con verdadera menorragia con aquellas que

Introducción

eran eumenorreicas, esta patología está asociada a distintos trastornos psicológicos que incluso a veces se agravan, como los trastornos depresivos¹⁰⁰ y/o ansiosos.¹⁰¹

1.8 COMPOSICIÓN DEL CONTENIDO MENSTRUAL.¹⁰²

Durante la menstruación la mujer elimina, a través de la vagina, un fluido heterogéneo compuesto por:

- 1.- 30-50% sangre
- 2.- 50-70% otros componentes, de los cuales destacan:
 - Componente endometrial: restos celulares y exudado de glándulas endometriales que son el principal componente de la menstruación.
 - Componente cérvico-vaginal: poco representativo, y que incluye las secreciones de las glándulas cérvico-vaginales y células descamadas.
 - Componente tubárico: no está clara la aportación de las glándulas tubáricas al contenido menstrual.

La cantidad de sangre no varía en los distintos días de la regla, sino que las diferencias en el volumen de fluido eliminado dependen de los otros componentes.

Por lo tanto, dado que la mayoría de la menstruación no es sangre, no se puede realizar una relación lineal entre las pérdidas durante la regla con la disminución de hemoglobina en la sangre periférica. De hecho, se sabe que la concentración de hemoglobina en el contenido menstrual es de aproximadamente 4,5 gr/dl, un 35% más bajo que en sangre venosa.

1.9. MANEJO TERAPEÚTICO DE LA MENORRAGIA:

Se considera que el tratamiento de la menorragia crónica debe ser escalonado, de tal manera, que salvo compromiso vital para la mujer, se debe empezar con un tratamiento médico, y si no responde tras tres ciclos,

pasar a tratamientos quirúrgicos más agresivos.^{7, 24, 103, 104}

- TRATAMIENTO MÉDICO:
 - Hormonal u otras opciones terapéuticas.
 - DIU liberador de progestágenos.

- TRATAMIENTO QUIRÚRGICO:
 - Legrado uterino.
 - Técnicas de resección-ablación endometrial.
 - Histerectomía.

1.9.1. TRATAMIENTO MÉDICO DE LA MENORRAGIA CRÓNICA¹⁰⁵:

Existe una amplia gama de fármacos que intentan disminuir el sangrado menstrual equilibrando las alteraciones fisiopatológicas que producen el mismo. Sin embargo, para el control de la menorragia, se requieren periodos largos de utilización^{4, 106, 107} y presentan efectos secundarios que no deben ser obviados^{4, 7, 63}. El coste del tratamiento es variable según el grupo farmacológico utilizado^{7, 108}.

1.9.1.1. TRATAMIENTO NO HORMONAL:

En general, existe consenso en admitir que el tratamiento médico no hormonal de la menorragia tendría su principal espacio terapéutico en aquellas pacientes sin patología orgánica objetivable, con ciclos ovulatorios, sin “spotting” intermenstrual acompañante y con deseos genésicos.¹⁰⁹ Los distintos fármacos disponibles serían:

- 1.9.1.1.1. AINE’S (antiinflamatorios no esteroideos)
- 1.9.1.1.2. Agentes antifibrinolíticos
- 1.9.1.1.3. Agentes protectores de la pared vascular
- 1.9.1.1.4. Otros

Introducción

1.9.1.2. TRATAMIENTO HORMONAL:

La menorragia puede ser controlada eficazmente mediante tratamiento hormonal. Si la evaluación inicial ha excluido otras causas orgánicas que serían tributarias de un tratamiento específico, se puede plantear el tratamiento hormonal, que puede permitir corregir la menorragia, prevenir recurrencias, corregir problemas asociados (dismenorrea) y proporcionar además un eficaz método anticonceptivo. Se han propuesto distintos regímenes terapéuticos:

1.9.1.2.1. Anticonceptivos orales combinados.

1.9.1.2.2. Gestágenos:

- a. Administración oral: norestiterona, medroxiprogesterona, progesterona natural
- b. Gestágenos de depósito: inyectables, implantes
- c. Dispositivo intrauterino liberador de levonogestrel

1.9.1.2.3. Otros: análogos de la GnRH, danazol, gestrinona, desmopresina y mifepristona

1.9.1.1. **TRATAMIENTO NO HORMONAL DE LA MENORRAGIA:**

1.9.1.1.1. **AGENTES ANTIFIBRINOLÍTICOS O INHIBIDORES DE LA FIBRINOLISIS:**

CONCEPTO Y CLASIFICACIÓN:

Son sustancias que poseen especial afinidad por la molécula del plasminógeno, a la cuál se unen e inactivan. El más importante se clasifica dentro de los denominados aminocarboxílicos, derivados de los aminoácidos:

- ÁCIDO TRANEXÁMICO ¹¹⁰

MECANISMO DE ACCIÓN:

Se unen al plasminógeno, induciéndole un cambio conformacional y evitando su unión a la lisina de la fibrina, inhibiendo así su proteólisis. De

Introducción

este modo, los antifibrinolíticos estabilizan las estructuras de fibrina y perpetúan la hemostasia.

Para el tratamiento de la menorragia son eficaces porque inhiben la fibrinólisis al nivel del endometrio, cuya actividad está aumentada en estas pacientes en comparación con las mujeres eumenorreicas.¹¹¹ Presentan una eficacia del 40-50% pero no alivian la dismenorrea.^{110,112,113,114,115}

Su uso en la H.U.D. ha sido objeto de una revisión sistemática de la Cochrane en el 2001¹¹¹ y otra en el 2003¹¹⁶, las cuales concluyen que los antifibrinolíticos disminuyen el sangrado menstrual en un 50% comparado con placebo, AINE'S, gestágenos orales en fase lútea y etamsylato sin aumentar los efectos colaterales indeseados. No hay estudios coste/beneficio ni que evalúen frecuencia de fenómenos tromboembólicos. A pesar de estos resultados, su uso está relegado a segunda/tercera línea de tratamiento tal vez porque las altas dosis efectivas han asociado efectos secundarios adversos disuasorios aunque existen trabajos que determinan que cuando usan en H.U.D. ovulatoria, la incidencia es escasa.^{117,118}

FARMACOCINÉTICA Y POSOLOGÍA:

Se absorbe bien por vía oral (VO) alcanzando un nivel máximo a las 2 horas y con una semivida de 80 minutos. Se metaboliza poco, eliminándose por la orina donde alcanzan altas concentraciones.

- Ácido tranexámico (Amchafibrin® 500 mg): 1 gr/6-8 horas durante 3-5 días, máximo 22 gramos de dosis total.

REACCIONES ADVERSAS ^{117,118}

Son muy escasas. Pueden aparecer náuseas, diarrea y, en ocasiones, reacciones ortostáticas. Se pueden formar trombos extravasculares (por ejemplo, en las vías urinarias si existe hematuria) resistentes a la fibrinólisis fisiológica. Además, existe riesgo, al menos teórico, de aumentar la actividad trombótica por lo que se recomienda periodos de tratamiento con un máximo de 7 días, aunque estudios a largo

Introducción

plazo demostraron que la incidencia de trombosis en las mujeres tratadas con este fármaco era similar a la de la población general.¹¹¹

Existen trabajos que no encuentran relación causal entre el uso de ácido tranexámico y enfermedad tromboembólica^{111,119} y otros que encuentran un riesgo similar que el de otros fármacos para la menorragia¹²⁰.

1.9.1.1.2. ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS:

CONCEPTO Y CLASIFICACIÓN:

Son un grupo heterogéneo de fármacos con actividad analgésica, antitérmica y antiinflamatoria con eficacia distinta para cada acción. De ahí, que para su uso terapéutico se seleccionen según su eficacia en la acción deseada y su grado de toxicidad.

Grupo farmacológico

- Ácido salicílico
- Paraaminofenol
- Pirazolona
- Ácido propiónico
- Ácido acético:
 - Indolacético
 - Pirrolacético
 - Fenilacético
 - Piranoacético
- Ácido antranílico
- Ácido nicotínico
- Oxicams

Fármaco prototipo

Acido acetil salicílico (AAS)
Paracetamol
Metamizol
Naproxeno, Ibuprofeno
Indometacina
Ketorolaco
Diclofenaco
Etodolaco
Ácido mefemánico
Isonixina
Piroxicam

MECANISMO DE ACCIÓN:

Inhiben la acción de la ciclooxygenasa (COX), enzima que convierte el ácido araquidónico en endoperóxidos cíclicos, los cuales se transforman en

Introducción

PGs y TXA. En tanto que estos mediadores participen en los mecanismos de inflamación, dolor etc, su inhibición por los AINE'S sería el principio de su acción terapéutica, pero como también están presentes en otros procesos fisiológicos son, por otra parte, los responsables de los efectos adversos.

Los AINE'S en el tratamiento de la menorragia (NO demostrado para AAS) presentan una eficacia objetiva del 30-35% para la disminución del sangrado^{121, 122, 123, 124} y, además, alivian la dismenorrea,^{118, 123, 125,126} por lo que la mejoría subjetiva es de hasta el 50%. Según la Cochrane,¹²⁶ se concluye que los AINE'S en el tratamiento de las menorragias ovulatorias son más efectivas que el placebo pero menos que otros medicamentos como el ácido tranexámico. Según Farquhar¹²⁷, serían la segunda opción terapéutica tras los gestágenos en fase lútea y serían la primera opción en el manejo de la menorragia y dismenorrea asociada al uso del DIU de cobre¹²⁸.

Las concentraciones de PGE₂ y PGF_{2α} aumentan progresivamente en el endometrio humano durante el ciclo menstrual y los inhibidores no esteroideos de la síntesis de eicosanoides disminuyen la pérdida de sangre menstrual, quizá también porque alteran el equilibrio entre TXA₂, agentes vasoconstrictores y activadores de la agregación plaquetaria y la PGI₂, agentes vasodilatadores e inhibidores de la agregación plaquetaria.

POSOLOGÍA ¹²⁵:

- Naproxeno (Naprosyn®) y en forma de Naproxeno sódico (Antalgín®) : 500 miligramos (mg)/12 h, máximo de 1500 mg/día.
- Ácido mefenámico (Coslan®): 500 mg/12 h, máximo 1500 mg/día.

Estas pautas se administrarían durante la menstruación.

REACCIONES ADVERSAS:

Las más importantes son las alteraciones gastrointestinales menores: pirosis, gastritis, epigastralgia, alteraciones del ritmo intestinal; aunque las más graves son el incremento o reactivación del úlcus gástrico o duodenal.

También pueden producir, aunque mucho menos frecuentes,

Introducción

alteraciones en la función renal (si existe nefropatía previa) o toxicidad renal crónica: necrosis papilar; reacciones de hipersensibilidad o indiosincrasia hematológica.

1.9.1.1.3. AGENTES PROTECTORES DE LA PARED VASCULAR:

CONCEPTO Y MECANISMO DE ACCIÓN:

El etamsylato (ácido epsilon aminocaproico o EACA) tiene una forma de actuación que no se conoce bien, pero al parecer refuerza la pared capilar, reduciendo el sangrado capilar, por una actividad antihialuronidasa y probablemente por una acción antiprostaglandínica, corrigiendo una función plaquetaria anormal. Si bien se incluyó al principio dentro de los antifibrinolíticos, hoy sabemos que no es inhibidor de los activadores del plasminógeno.¹¹¹

Reduce el sangrado menstrual (20% aumentando hasta un 40% en cuanto a percepción subjetiva)¹¹¹ aunque en menor medida que el ácido tranexámico o los AINE'S. La revisión de la Cochrane del 2001¹¹¹ y otra más reciente¹²⁹, encuentran una efectividad de etamsylato similar, aunque ligeramente inferior, que los AINE'S en el manejo de la menorragia y con una gran tolerancia.

POSOLOGÍA:

- Ácido épsilon aminocaproico o EACA (Caproamin- Fides[®] o Capofides hemostático[®]): 2-4-gr/6horas, de 3 a 5 días durante la menstruación.

1.9.1.1.4. OTROS FÁRMACOS:

Suponen un grupo heterogéneo, muchos de ellos usados de forma empírica y cuya eficacia en algunos casos no está del todo demostrada.

- Sulfato de protamina y azul de toluidina. Se trata de sustancias

Introducción

antiheparina que han sido usadas en el pasado, pensando que neutralizarían un inhibidor de la coagulación que podría ser responsable de la menorragia, consiguiendo mejorías que no pasan del 8% de las mujeres tratadas.¹²⁴

- A nivel experimental se han utilizado antagonistas de la histamina, análogos del tromboxano e incluso inhibidores de la prostaciclina.

- No existen evidencias de la utilidad práctica de los alcaloides del cornezuelo de centeno en el manejo de las menorragias.

Introducción

TRATAMIENTO	PAUTA (VO)	RESPUESTA OBJETIVA (%reducción de la pérdida menstrual)	RESPUESTA SUBJETIVA (%de mujeres que refieren mejoría)	Nivel de recomendación (según nivel de evidencia)	Autor
Antifibrinolíticos A. tranexámico Amchafibrin®	1g/6h, 3 a 5 días durante regla. 3 meses	50%	80%	A	Lethaby A et al. Cochrane Library, 2001.
AINE A. mefemánico Coslan®	500 mg/8h 3 a 5 días durante regla. 3 meses	20-35%	50%	A	Lethaby A et al. Cochrane Library, 2001.
AINE Naproxeno Naprosyn® y en forma sódica: Antalgin®	500mg/12h 3 a 5 días durante regla. 3 meses	20-35%	50%	A	Lethaby A et al. Cochrane Library, 2001.
Etamsylato o EACA Caproamin Fides®, o con vit K: Caprofides hemostático®	2-4 g/6h 3 a 5 días durante regla. 3 meses	20%	40%	A	Lethaby A et al. Cochrane Library, 2001.

Tabla III: Tratamiento no hormonal de la H.U.D.

CONCLUSIONES DEL TRATAMIENTO MÉDICO NO HORMONAL EN LA HUD:

1.- Este tratamiento quedaría reservado, como indicación, para el grupo de pacientes sin alteración orgánica objetivable que presenten ciclos ovulatorios regulares, y no se asocien a metrorragias ni spotting intermenstrual. Disponen de una doble ventaja práctica, por un lado, es un tratamiento corto y limitado (3 a 5 días por ciclo) y, por otro lado, no

Introducción

interferiría con la posibilidad de un eventual embarazo.

2.- Los AINE'S son más efectivos que el placebo, muestran una tendencia a mayor eficacia, aunque no significativa, comparado con el uso de progesterona oral durante la fase lútea o etamsylato. Naproxeno y ácido mefenámico no muestran diferencias entre ellos en la reducción de la menorragia. El sangrado excesivo se puede reducir en aproximadamente un 20-35% (nivel de recomendación A). Tienen como acción positiva, a la hora de la aceptabilidad por parte de las pacientes, un claro efecto beneficioso sobre la dismenorrea.

3.- Los antifibrinolíticos (ácido tranexámico) se muestran más efectivos que los AINE'S en el tratamiento de las menorragias. Reducen la pérdida sanguínea menstrual alrededor del 50% (nivel de recomendación A). En los estudios disponibles en la actualidad, este tratamiento no se asocia a un incremento de los efectos colaterales comparado con placebo, AINE'S, progestágenos orales en fase lútea o etamsylato. Ahora bien, no hay datos disponibles del tipo ensayos randomizados controlados que recojan la frecuencia de eventos tromboembólicos con el uso de estos fármacos en la menorragia.

1.9.1.2. TRATAMIENTO HORMONAL:

1.9.1.2.1. ANTICONCEPTIVOS ORALES COMBINADOS:

CONCEPTO Y CLASIFICACIÓN:

Los ACO son un grupo farmacológico muy extenso que combina la administración de estrógenos y gestágenos. Todos ellos contienen etinilestradiol en una dosis de 15 a 50 microgramos (μg) y un gestágeno de distinto tipo y a distinta dosis. Existen múltiples clasificaciones, entre las que cabe destacar:

Según la generación del fármaco:

- ACO de primera generación, son los que contienen $\geq 50 \mu\text{g}$ de EE.

Introducción

- ACO de segunda generación, son los que contienen de 30 a 35 µg de EE y levonogestrel, norgestimato u otro componente de la familia de la noretisterona.
- ACO de tercera generación, son los que contienen 20 a 30 µg de EE y desogestrel o gestodeno.

Según su composición cualitativa:

- Formulaciones monofásicas, donde cada tableta activa tiene una dosis constante de estrógeno y gestágeno.
- Formulaciones bifásicas, donde la dosis de estrógeno se mantiene constante pero la de gestágeno aumenta en la segunda fase del ciclo.
- Formulaciones trifásicas, en la que la dosis de estrógenos aumenta en la mitad del ciclo y la de gestágeno aumenta progresivamente a lo largo del ciclo.

MECANISMO DE ACCIÓN:

Suprimen la ovulación al inhibir la síntesis de gonadotropinas en la hipófisis, por lo que el ovario no produce esteroides y de forma secundaria inhiben el crecimiento y el desarrollo del endometrio (de hecho, existe menos proliferación glandular que en los ciclos ovulatorios, por lo que el espesor final endometrial es menor)²⁴, por lo que disminuyen el sangrado menstrual con una eficacia de aproximadamente un 43%. Además disminuyen la dismenorrea y tienen acción anticonceptiva¹³⁰ En distintas publicaciones¹³¹ y según la Cochrane^{132,133} se concluye que los ACO reducen la pérdida de sangre menstrual y, consecuentemente, aumentan las concentraciones de hemoglobina y reducen la anemia por déficit de hierro. En el único estudio prospectivo y randomizado, aunque con pequeño tamaño muestral, donde se compara la eficacia de un ACO combinado monofásico de baja dosis con dos AINE'S y danazol a baja dosis¹³⁰, se observó una reducción del 43% en el sangrado menstrual de mujeres aquejadas de menorragia tras el tratamiento con ACO. En la mayoría de los estudios se han utilizado preparados de 30-35 µg de etinilestradiol y un gestágeno de segunda

Introducción

generación (levonogestrel). Se ha observado también reducción del sangrado menstrual en 20 mujeres después de 3 y 6 meses de tratamiento con un ACO de 30 µg de EE y 0,150 mg de desogestrel^{130,131,132}. Los preparados con < 30 µg de EE o preparados multifásicos presentan más problemas de sangrado intermenstrual durante los tres primeros meses de tratamiento que los preparados monofásicos de ≥ 30 µg de EE, por lo que no resultarían de primera elección en el tratamiento hormonal de la menorragia.

El estrógeno estabiliza el endometrio y favorece el control del ciclo, mientras que el gestágeno actúa, no sólo en el endometrio madurándolo, sino también a nivel tubárico y cervical.

El uso de ACO para el tratamiento de la menorragia a largo plazo es menos eficiente que el DIU-LNG. Estaría indicado, sobre todo, en metrorragias con endometrio atrófico, ya que de esta forma lo proliferamos y maduramos de forma simultánea impidiendo la descamación irregular. También sería de elección en mujeres en edad fértil que desean anticoncepción, aunque hay que tener en cuenta la edad de la paciente, su hábito tabáquico y demás factores de riesgo cardiovascular (antecedentes personales o familiares de tromboembolismo, HTA, obesidad, etc).

REACCIONES ADVERSAS:

Presentan numerosos efectos secundarios aunque los más graves son a nivel cerebro/cardiovascular, por lo que se desaconseja su uso en mayores de 35 años fumadoras o con otros factores de riesgo.

1.9.1.2.2. GESTÁGENOS SISTÉMICOS:

CONCEPTO Y CLASIFICACIÓN:

Tras el aislamiento de la progesterona en ovarios porcinos y el descubrimiento de su estructura química en 1934, se pudo comenzar su síntesis en el laboratorio y a disponer de ella para el uso clínico.

Los gestágenos se pueden clasificar según su estructura bioquímica:

Introducción

I. Progesterona: progesterona natural

- A. Oleosa para uso intramuscular
- B. En cápsulas para uso oral o vaginal

II. Progestinas

A. Estructuralmente relacionadas con la progesterona

a. Derivados pregnano:

- i. Acetilados (derivados 17- α hidroxiprogesterona): caproato de hidroxiprogesterona, acetato de medroxiprogesterona, acetato de megestrol, acetato de ciproterona, acetato de clormadiona.
- ii. No acetilados: didrogestrona, medrogestona

b. Derivados 19-norpregnanos (derivados 19-norprogesterona):

- i. Acetilados: acetato de nomegestrol, nestorona.
- ii. No acetilados: demegestona, trimegestrona, promegestona.

B. Estructuralmente relacionados con la testosterona (derivados 19-nortetosterona)

a. Etilinados:

- i. Estranos: noretindrona (noretisterona), acetato de noretindrona, noretinodrel, linestrenol, diacetato de etinodiol.
- ii. 18-etilgonanos: levonorgestrel, norgestrel, desogestrel, gestodeno, norgestimato.

b. No etilizados: dienogest, drospirinona

Dependiendo de la molécula de la que derive, el preparado gestagénico tendrá grandes diferencias de actividad por su posibilidad de interaccionar con otros receptores esteroideos distintos de la progesterona. Según su actividad biológica se clasifican en¹⁰⁵:

Introducción

Actividad de los gestágenos sobre los receptores hormonales* 1

Actividad biológica de la progesterona y de los gestagenos sintéticos

	Ac. Progestagénica	Ac. Antigonadotrópica	Estrogénica		Androgénica		Actividad glucocorticoidea	Ac. Antimineralcorticoidea
			Anti-	Pro-	Anti-	Pro-		
Progesterona	+	+	+	-	±	-	+	+
Derivados de la 17- α hidroxiprogesterona								
A. Clormadinona	+	+	+	-	+	-	+	-
A. Ciproterona	+	+	+	-	+	-	+	-
A. Medroxiprosterno	+	+	+	-	-	±	+	-
Derivados de la 19-Nortestosterona								
Levonorgestrel	+	+	+	-	-	+	-	-
Norgestrel	+	+	+	-	-	+	-	-
Gestodeno	+	+	+	-	-	+	+	±
Desogestrel	+	+	+	-	-	+	-	-
Norgestimato	+	+	+	-	-	-	-	-
Dienogest	+	+	±	±	+	-	-	-
Derivados de la Espironolactona								
Drospironona	+	+	+	-	+	-	±	+

Tabla IV: Principales fármacos gestágenos.

MECANISMO DE ACCIÓN:

Actúan inhibiendo el crecimiento y la actividad endometrial ya que, tanto la progesterona como sus derivados, son antiestrógenos potentes cuando se administran a dosis farmacológicas. Estimulan la actividad de la 17- β hidroxiesteroide deshidrogenasa y de la sulfotransferasa, las cuales convierten el estradiol en sulfato de estrona, que es excretado rápidamente por la célula. También disminuyen la actividad estrogénica mediante un feedback negativo sobre la inducción que estas hormonas realizan sobre sus propios receptores. Por último, suprimen la transcripción marcada por estrógenos de los oncogenes¹³⁴.

Se deben indicar cuando existen ciclos anovulatorios o insuficiencia de cuerpo lúteo, ya que es en estos casos cuando la falta de estímulo gestagénico provoca una ausencia de maduración endometrial y, como consecuencia, sangrados irregulares por descamación de un endometrio sometido a un estímulo estrogénico continuo. El uso cíclico de gestágenos en segunda fase de ciclo tiene como objetivo provocar sangrado regular por

Introducción

deprivación, mientras que el uso continuo pretende inducir atrofia endometrial y evitar la excesiva proliferación endometrial inducida por estímulo estrogénico^{135,136}. Esta pauta también produce inhibición de la ovulación y ofrece eficacia anticonceptiva. Su eficacia se estima en un 20%.

FARMACOCINÉTICA Y POSOLOGÍA:

La progesterona natural se metaboliza tan rápido en el hígado cuando se administra VO que resulta ineficaz, aunque su micronización resolvió este problema y ya no es necesario administrarla en soluciones oleosas por vía parenteral. El mismo producto puede utilizarse con más ventajas vía vaginal por eliminar el primer paso hepático y por presentar un efecto más directo sobre el útero.

Los numerosos productos sintéticos tienen la ventaja de ser activos por VO y alguno de ellos, convenientemente preparados en solución como el acetato de medroxiprogesterona o por su lento metabolismo, como el enantato de noretisterona, prolongan su acción durante 2-3 meses.

Existen distintas pautas de administración^{135,136,137}:

- Continua, con la que se pretende producir una atrofia endometrial y así evitar la proliferación inducida por el estímulo estrogénico.
- Cíclica, con la que se intenta madurar el endometrio y así conseguir una descamación regular por deprivación.
 - corta: durante la fase lútea
 - larga: se administra durante los días 5 al 26 y presenta una mayor eficacia que la anterior.

✓ ADMINISTRACIÓN ORAL DIARIA.

• Noretisterona^{135,136,137} (Primolut Nor®). Es el tratamiento hormonal más ampliamente utilizado, aunque a las dosis habituales (5-10 mg durante 6-10 días en la fase lútea de un ciclo regular) es ineficaz para el tratamiento de la menorragia en mujeres con ciclos ovulatorios y no debe ser utilizada (recomendación nivel A)¹¹⁸ Por lo contrario, sí es efectivo en la prevención

Introducción

del sangrado excesivo producido por la hiperplasia endometrial en mujeres anovuladoras aunque no existen estudios que comparen progestágenos con estrógenos progestágenos o placebo en el manejo de la menorragia asociada a anovulación¹³². Sin embargo, sí que ha resultado eficaz aumentando la dosis y la duración: 5 mg de NET cada 8 horas desde el día 5 al 26 del ciclo, durante 3 ciclos consecutivos. Con esta pauta se obtuvo una reducción del 87% de la cantidad de sangrado menstrual en 22 mujeres con menorragia aunque al final de los 3 ciclos sólo el 22% deseaba continuar con el tratamiento¹³⁵, debido, en gran medida, a los efectos secundarios. La revisión de la Cochrane del 2000 y revisada en el 2008 concluye que cualquier gestágeno administrado 21 días a lo largo del ciclo consigue una cierta disminución del sangrado respecto al basal (recomendación nivel B).

- Acetato de medroxiprogesterona (Progevera®). Administrado a dosis de 10 mg/8 horas durante 14 días (del día 12 al 24 del ciclo ambos inclusive), disminuye el sangrado menstrual.¹³⁵

- Progesterona natural micronizada (Utrogestan®, Progeffik®), a dosis de 100 mg/8 horas presentó transformación secretora del endometrio en las biopsias a los 3 y 6 meses, sin embargo produce alteraciones del ciclo tales como amenorrea o sangrados intermenstruales.¹³⁷

✓ GESTÁGENOS DE DEPÓSITO.

- Acetato de medroxiprogesterona, está comercializado como inyectable de depósito para anticoncepción prolongada a dosis de 150 mg cada 3 meses. Puede producir manchado irregular impredecible y sangrado en los primeros meses de uso e, incluso, en 1-2 % puede dar metrorragia. Sin embargo, su administración prolongada produce amenorrea (44% al año de uso)²⁴ por lo que podría ser útil en el tratamiento de la menorragia (recomendación nivel C)

- Implantes (Implanon®: etonorgestrel, 3 años). No se ha evaluado todavía la aceptabilidad y eficacia de los gestágenos de acción prolongada como tratamiento de la menorragia, aunque no parece ser de primera

Introducción

elección a la vista de los patrones de sangrado tan variables que pueden provocar.

REACCIONES ADVERSAS:

Los principales efectos secundarios se relacionan con su actividad androgénica: acné, hirsutismo, alteración del perfil lipídico, incremento de peso...

Cuando se emplean para regular las alteraciones menstruales pueden producir retrasos en la regla, disminución del flujo menstrual, disminución de la libido, tendencia al sueño, atrofia de la mucosa vaginal y candidiasis.

1.9.1.2.3. DIU LIBERADOR DE GESTÁGENOS:

CONCEPTO Y CLASIFICACIÓN:

El DIU es un mecanismo anticonceptivo reversible ampliamente utilizado en la práctica clínica habitual. Existen varios tipos de DIU, los cuáles se distinguen por su forma, y por la presencia de medicación asociada. Así, se pueden distinguir:

- 2 Sin medicación: Lipess
- 3 DIU de cobre
- 4 DIU liberador de gestágenos

Actualmente existen en el mercado dos dispositivos en forma de “T” que liberan gestágenos localmente:

- Progestasert[®]: Libera 65 microgramos de progesterona al día y requiere reinserción cada 10 meses¹³⁸.
- Mirena[®]: Libera 20 microgramos de levonorgestrel diarios y se reinserta cada 5 años¹³⁹ desde 1998, antes se renovaba cada 3 años¹⁴⁰.

Introducción

USOS TERAPEÚTICOS DEL DIU LIBERADOR DE LEVONOGESTREL:

TRATAMIENTO DE LA MENORRAGIA Y PREVENCIÓN DE LA ANEMIA FERROPÉNICA DE ORIGEN GINECOLÓGICO:

El DIU-LNG es un método eficaz y seguro para el control de la menorragia, ya que los gestágenos liberados actúan localmente sobre el endometrio, decidualizando e insensibilizándolo a la acción de los estrógenos, por lo que tienen actividad antiproliferativa produciendo una atrofia glandular secundaria^{141, 142, 143, 144}. Además, este efecto sobre el endometrio, asociado al de cuerpo extraño propio del DIU confiere un efecto contraceptivo, retornando a la fertilidad una vez retirado el dispositivo,¹⁴⁴ ya que no suprimen la ovulación,^{145, 146} al menos totalmente, ya que con el DIU-LNG el nivel sérico de gestágenos alcanza un valor de aproximadamente la mitad del obtenido con Norplant[®], por lo que sí se podría dar una inhibición parcial de la ovulación.

La disminución de la menorragia^{146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 157} es, a su vez, una prevención y tratamiento de la anemia ferropénica^{154, 155}. Con su uso se observa un aumento mantenido de los niveles de hemoglobina a los 12^{155, 158} y 60^{159, 160} meses. Presentan una eficacia aproximada de un 86% tras 3 meses de tratamiento y de un 97% una vez completado un año^{161, 162, 163, 164} para el tratamiento de la H.U.D. en pacientes sin patología intracavitaria asociada, con ciclos regulares y con útero de tamaño normal o ligeramente aumentado. Según distintos estudios el DIU-LNG es más eficaz y mejor tolerado que la noretisterona¹⁶²: en el trabajo de Irvine et al¹⁶³ la eficacia del DIU a los 3 meses era de un 94% frente al 87% conseguido con 15 mg diarios de noretisterona en los días 5 al 26 de cada mes, aunque lo más llamativo era la continuidad del tratamiento que respectivamente mostraba unas tasas de 76% vs 22%. Esto demuestra que, aunque presenta efectos secundarios propios del DIU y de los gestágenos, es tolerado bien por la mayoría de las mujeres. Dos estudios recientes también encuentran una eficacia superior del DIU-LNG respecto a

Introducción

AMXP oral continua o intramuscular¹⁶⁴ y a los ACO¹⁶⁵. Debido a su alta eficacia y tolerabilidad, se puede considerar al DIU-LNG como el tratamiento médico de la menorragia que más disminuye la necesidad de cirugía para el control de la misma:^{162,166,167,168} durante los primeros 6 meses tras la inserción, el 64-100% de las mujeres en lista de espera para histerectomía o resección endometrial por menorragia rebelde a tratamiento médico, cancelaron la cirugía.¹⁶⁹ Respecto a la resección endometrial, ambos reducen el sangrado menstrual de forma significativa y, aunque a corto plazo (< 1 año) la resección-ablación endometrial es más efectiva^{170,171,172} a largo plazo (>1 año) el DIU-LNG presentó tasa de eficacia similares a la resección endometrial, tanto en la reducción del sangrado, como en el incremento de las cifras medias de hemoglobina y hematocrito, sin diferencias respecto al grado de satisfacción respecto al tratamiento^{173,174}. Podemos afirmar, en base a la revisión de la Cochrane al respecto¹⁶², que el DIU-LNG es muy efectivo para reducir el sangrado menstrual, pero no tanto como las técnicas de resección o ablación endometrial (75% vs 92%). Quizá la diferencia más significativa es la reversibilidad del DIU-LNG. El DIU-LNG no es útil como primera línea en el tratamiento de la menorragia aguda, pero es de gran utilidad en el tratamiento de la menorragia crónica, especialmente si desea anticoncepción. También es válido en mujeres con trastornos de la coagulación o anticoaguladas.

TRATAMIENTO DE LA DISMENORREA:

Dismenorrea es el término médico que define el periodo menstrual doloroso¹³. La molestia, de intensidad variable según la percepción individual de la mujer, se presenta de forma sorda, constante o de tipo cólico en hipogastrio o en la parte inferior de la espalda. Típicamente, se presenta con mayor intensidad el día previo a la regla y durante sus dos primeros días. Se calcula que el 52% de las mujeres postpuberales la presentan y en un 10% de ellas produce una incapacidad total o parcial para sus actividades cotidianas.

Se distinguen dos tipos:

Introducción

- **Dismenorrea primaria:**

- Sin causa orgánica que la justifique.
- Aparecen tras la menarquia y mejora con el paso del tiempo.
- Es típica de pacientes jóvenes (antes de los 20 años), nulíparas y con alto nivel socioeconómico.

- **Dismenorrea secundaria:**

- Se objetivan causas orgánicas que la justifican: endometriosis, congestión pelviana, adenomiosis...
- El dolor aparece antes de la menstruación y se prolonga durante gran parte del ciclo.
- Es típico de pacientes de edad más avanzada (25 ó 30 años)

Para el manejo terapéutico de la dismenorrea primaria, se utilizan fundamentalmente los ACO y los AINE'S. El DIU-LNG no se ha utilizado, hasta ahora, con tal fin, aunque existen estudios que demuestran una mejoría clínica en pacientes portadoras mayor que con el uso de dispositivos de cobre,^{142, 160} y este hecho se justifica por la oligomenorrea secundaria que produce. También es útil en el tratamiento de la dismenorrea secundaria a la endometriosis^{175, 176} o adenomiosis¹⁷⁷.

TRATAMIENTO DE LA HIPERPLASIA Y ADENOCARCINOMA ENDOMETRIAL.

Ya es conocido el uso de gestágenos (acetato de medroxiprogesterona) de forma aislada en el tratamiento de la hiperplasia endometrial y del adenocarcinoma bien diferenciado en pacientes no aptas para la cirugía con buenos resultados, incluso están descritos casos de remisión completa^{178,179,180,181,182,183,184,185}

El uso del DIU-LNG puede ser un método alternativo de tratamiento en lugar de los gestágenos sistémicos en aquellas pacientes con hiperplasia y/o adenocarcinoma de endometrio en las que está contraindicada la cirugía por comorbilidad, aumentando la aceptabilidad y la adherencia al tratamiento respecto la pauta oral.

Introducción

TRATAMIENTO DE LA ADENOMIOSIS.

La adenomiosis es una alteración frecuente en mujeres de 40-50 años que clínicamente se suele presentar como menorragia (40-50%), dismenorrea (15-30%) y metrorragia (10-12%)^{186,187,188}. El diagnóstico es difícil de realizar, siendo en muchos casos un hallazgo en la pieza quirúrgica aunque ahora es posible realizarlo con la ecografía transvaginal y la resonancia magnética nuclear¹⁸⁹. La causa por la que está asociada a un mayor sangrado menstrual se desconoce, aunque se postula que se debe a una mayor superficie endometrial global y a una disfunción del miometrio, causada a su vez, a una hipertrofia de las fibras musculares y a una distorsión de la arquitectura uterina. El DIU-LNG actúa tanto sobre el foco de adenomiosis como sobre el endometrio eutócico decidualizándolo y atrofiándolo en ambos casos, por lo que disminuye la menorragia asociada y tiene, también, un efecto beneficioso sobre la dismenorrea¹⁸⁷

TRATAMIENTO DE LA ENDOMETRIOSIS.

El uso del DIU-LNG presenta, de forma indirecta y como consecuencia de su mecanismo de acción, un papel preventivo en la endometriosis ya que disminuye el número de días y el volumen de sangrado menstrual y de forma secundaria a la atrofia endometrial que produce, se reducen los factores de crecimiento y otras moléculas paracrinas propias del endometrio.^{175,176}

TERAPIA HORMONAL SUSTITUTIVA.

El uso del DIU-LNG como gestágeno de segunda fase de ciclo en una THS hace que la concentración hormonal a nivel local sea mayor y, como consecuencia, se produzca una atrofia endometrial más consistente con una menor tasa de sangrados a partir de los 6 meses de tratamiento, ya que en los 3 primeros meses el porcentaje de pacientes con “sppoting” es mayor respecto a las tratadas con gestágenos cíclicos.^{190,191} Sin embargo, no se han observado diferencias en el control de los síntomas climatéricos y el riesgo de hiperplasia endometrial y de efectos secundarios por los gestágenos es menor cuando se usa el DIU-LNG.

Introducción

REACCIONES ADVERSAS.

Aunque las reacciones adversas asociadas al DIU-LNG son múltiples, la aceptabilidad de tratamiento es alta, ya que la mayoría pueden ser consideradas leves.

- *Alteraciones en el patrón menstrual.* Es el efecto secundario más frecuente, sobre todo en los primeros 3 meses tras la inserción^{192,193,194,195,196}. Suele presentarse como un sangrado escaso e irregular que va disminuyendo en el tiempo; de hecho al año de tratamiento el 20% presenta amenorrea. La información de estos efectos previo a la inserción del dispositivo es fundamental para aumentar la adherencia al tratamiento, sin embargo, en algunos casos, tanto la aparición del “spotting” como de la amenorrea, es causa de abandono.

- *Efectos hormonales:*^{196,197} incremento del peso, tensión mamaria y acné, vómitos y cefalea, alteraciones en el estado de ánimo, alopecia, sensación de hinchazón abdominal... Estos síntomas, aunque pueden llegar a ser muy mal tolerados por las pacientes tienden a remitir en un plazo de 3-6 meses.

- *Expulsión espontánea,* similar a otros dispositivos¹⁹³

- *Dolor abdominal leve,* relacionado con la presencia de *quistes funcionales* en los anejos^{196,197,198}. La prevalencia de folículos persistentes en portadoras de DIU-LNG es muy variable según los autores, mientras que Barbosa et al¹⁹⁶ lo cifran en un 42-71% y Jarvela et al¹⁹⁷ en 34%, otros estudios describen desde un 19%¹⁹⁹ hasta un 8-12%²⁰⁰. Esto se debe a la falta de supresión de la ovulación, de hecho se calcula que el 43-85% de las portadoras del DIU tienen función ovulatoria¹⁹⁶. Aunque carecen de relevancia clínica, y desaparecen en un plazo máximo de 2 meses²⁰⁰, puede crear inquietud en la paciente.

Otros efectos secundarios menos frecuentes descritos son la posibilidad de gestación ectópica (aunque la incidencia es menor que con otros DIUs), hipersensibilidad a los componentes o casos de perforación uterina en la inserción. A pesar de ser un dispositivo medicalizado, no se han

descrito interacciones con otros fármacos.

1.9.1.3. OTROS TRATAMIENTOS HORMONALES:

Los tratamientos hormonales como el danazol, los análogos de la GnRH o la gestrinona, son eficaces para reducir la cantidad de sangrado menstrual pero presentan efectos secundarios que limitan su uso a largo plazo. No se recomienda para el control prolongado de la menorragia, y no deberían utilizarse por más de 6 meses, debido a sus efectos secundarios inmediatos y potenciales a largo plazo (recomendación nivel B). Además, la menorragia probablemente volverá tras el cese del tratamiento. Su principal aplicación consiste en el tratamiento temporal mientras se toma una decisión sobre el tratamiento posterior o como preparación previa a la cirugía.

1.9.1.3.1. DANAZOL: 2,3 – ISOXAZOL:

CONCEPTO Y MECANISMO DE ACCIÓN:

Es un derivado sintético de la 17- α -etioniltetosterona o etisterona, que se comporta como agonista moderado del receptor androgénico, como agonista parcial del gestagénico y sin afinidad por el estrogénico. En consecuencia, inhibe la síntesis de GnRH y de gonadotropinas y, por tanto, de esteroides por el ovario. Su acción antiestrogénica y proandrogénica provoca una atrofia de los tejidos estrógeno-dependientes, por lo tanto, aparte de inhibir la ovulación, provoca una regresión de la mucosa endometrial y vaginal.

Se observó una reducción de sangre menstrual del 49,7%¹²³ y la revisión de la Cochrane²⁰¹ concluye que parece ser más efectivo que el placebo, los AINE'S, la progesterona y los ACO. El hecho de ser un fármaco caro y con efectos secundarios intolerables en un 40% de los casos, hace que no sea ampliamente aceptado en el tratamiento de la menorragia. A las dosis recomendadas para esta patología (200 mg/día) no es anticonceptivo,

Introducción

por lo que las mujeres deben utilizar un método adicional por riesgo de virilización del feto.

FARMACOCINÉTICA Y POSOLOGÍA:

Se absorbe bien VO alcanzando el pico máximo a los 60-120 minutos y con una vida media de 4-5 horas. Se metaboliza en el hígado produciendo conjugados sulfatos y glucurónidos.

El Danatrol[®] se administra 200-400 mg/día repartidos en 2 tomas durante 12 semanas.

REACCIONES ADVERSAS:

Presenta importantes efectos secundarios, por lo que su uso se limita a periodos cortos y, dado su efecto teratogénico, se debe asociar siempre a un método anticonceptivo, ya que a las dosis utilizadas no tiene acción anticonceptiva.

- Efectos hipoestrogénicos: osteoporosis, sofocos, sequedad vaginal, incremento de peso...
- Efectos androgénicos: acné, hirsutismo...
- Otros: reactivación de la porfiria aguda, alteraciones en la tolerancia de la glucosa o incremento de las transaminasas.

1.9.1.3.2. ANÁLOGOS DE LA GnRH.

CONCEPTO Y CLASIFICACIÓN:

La sustitución de aminoácidos en diversas posiciones de las moléculas de GnRH o la adición de otros en forma D, especialmente en la posición 6, o la sustitución de la glicinamida terminal por etilamina, han originado análogos que se caracterizan por una mayor resistencia a la degradación enzimática con la consiguiente prolongación de la acción hormonal y, en algunos casos, el incremento de su actividad, que puede llegar a ser hasta 100 veces mayor que la hormona natural.

Introducción

Estos productos, a dosis muy bajas, muestran la acción estimuladora propia de la GnRh, mientras que a dosis mayores producen una hiposensibilización de sus receptores, inhiben la síntesis de gonadotropinas e hiposensibilizan los receptores de LH y FSH a nivel gonadal, por lo que inducen un hipoestrogenismo que daría una atrofia endometrial secundaria.²⁰²

Para el tratamiento de la menorragia tienen una eficacia cercana al 100%, aunque los importantes efectos hipoestrogénicos limitan su uso²⁰³, sobre todo a largo plazo. Si se usan más de 3 meses precisan de tratamiento estrogénico simultáneo sustitutivo (“add-back therapy”). Su uso ha quedado relegado para la preparación endometrial previa a la ablación y como preparación para la miomectomía. Aunque es improbable la ovulación, se han descrito embarazos durante el tratamiento con análogos, por lo que se debe recomendar método anticonceptivo. Sin embargo, son una buena elección en las mujeres transplantadas (principalmente trasplante hepático), en las que la toxicidad de los inmunodepresores limita el uso de esteroides.

FARMACOCINÉTICA Y POSOLOGÍA:

La VO está contraindicada, ya que la rápida degradación por las peptidasas del tubo digestivo limita enormemente su acción, por lo que se usan vías de administración alternativas, tales como subcutáneo, intravenoso o inhalado. La eliminación del plasma suele ser muy rápida, en parte se unen a distintos tejidos y en parte son metabolizadas por peptidasas de diversa localización. Existen formas depot (subcutáneo, intramuscular) que permiten la acción prolongada durante 4 semanas.

Para el control de la H.U.A. se suelen utilizar las formas depot trimestrales, normalmente una dosis y se evalúa la respuesta al tratamiento, aunque podría darse una segunda dosis.

- Goserelina (Zoladex[®] depot trimestral 10'8 mg)
- Triptorelina (Decapeptyl[®] trimestral 11'25 mg)

1.9.1.3.3. GESTRINONA.

Es un derivado sintético de la 19-nor-tetosterona que tiene actividad antigestagénica, antiestrogénica y cierta actividad androgénica, inhibe la ovulación y produce atrofia endometrial, por lo que disminuye el sangrado menstrual.²⁰⁴

Los efectos secundarios que se presentan en un tercio de las pacientes incluyen cefalea, mareos, cansancio, y las pequeñas pérdidas intermenstruales son más frecuentes. También debe asociarse un método anticonceptivo, pues puede producirse virilización del feto.

1.9.1.3.4. DESMOPRESINA (DDAVP)

Es un análogo sintético de la hormona vasopresina, cuya acción es estimular la liberación en el plasma del factor von Willebrand, y que por vía nasal ha demostrado su eficacia en el manejo de la menorragia, incluso superior al ácido tranexámico, con aumento de la calidad de vida de las usuarias, con o sin trastornos de la coagulación preexistentes.^{205,206,207,208}

1.9.1.3.5. MIFEPRISTONA

Este antagonista de la progesterona, usado para el aborto farmacológico, ha demostrado una mayor tasa de amenorrea en mujeres eumenorreicas que la minipíldora de LNG (45% vs 0%), pero su posible utilidad en la menorragia no ha sido analizada.²⁰⁹

Introducción

TRATAMIENTO	PAUTA	MECANISMO (↓ SANGRADO)	COMENTARIO
ACO	30 mg EE+ 150 mg LNG 1c/d x 21 d x 3 m Cuadro agudo: 3-4 c/d x 3-4 d + antiemético	Anovulación Supresión endometrial (↓ 43%)	Altas dosis en cuadro agudo Anticonceptivo ↓ dismenorrea Ciclos regulares Riesgo cardiovascular 1ª elección (A)
DIU-LNG	Efecto durante 5 años	Gestágeno Supresión endometrial (↓ 74-97%)	Anticonceptivo intrauterino hormonal. Asesoramiento importante 1ª elección (A)
Noretisterona	5 mg/8h x 22 d (4º-26º) x 3m	Gestágeno (↓ 87%)	Precisa buen cumplimiento Mal tolerado (B)
Acetato medroxiprogesterona	150 mg cada 3 m	Gestágeno Supresión endometrial	Anticonceptivo Amenorrea (C)
Implantes	Implante sc x 3-5 años	Gestágeno No estudiado	Anticonceptivo Sangrado irregular (C)
Danazol	200 mg/d x 90 d	Anovulación (↓49%)	Efectos secundarios Precisa anticoncepción (B)
Análogos GnRH	Inyección mensual	Anovulación Supresión hipofisiaria	Hipoestronismo Precisa anticoncepción (A)
Desmopresina	300 µgr/d/intranasal los 2 días de mayor sangrado	Liberación factor von Willebrand	Escasos efectos 2º Precisa anticoncepción (B)
Gestrinona	2,5 mg x 2 x semana	Anovulación	Efectos secundarios Precisa anticoncepción (C)

Tabla V: Tratamiento hormonal de la H.U.D.

1.9.2. TRATAMIENTO MÉDICO DE LA MENORRAGIA AGUDA

MUJER HEMODINÁMICAMENTE INESTABLE.

En estas pacientes se necesita la intervención inmediata para, por un lado, recuperar las constantes hemodinámicas y, por el otro, detener el sangrado amenazador mediante una serie de medidas como el taponamiento uterino, la dilatación y legrado, la histerectomía o la ligadura de las arterias ilíacas internas. El único tratamiento médico válido son las dosis altas de estrógenos intravenosos. Los estrógenos estimulan la proliferación del espesor endometrial²¹⁰. Su eficacia clínica se demostró en un ensayo clínico aleatorizado en el que se comparó el uso de EEC (estrógenos equinos conjugados) a dosis de 25 mg IV con placebo²¹⁰. Los EEC consiguieron cesar el sangrado en un 72% de los casos frente al 38% del placebo. Fue efectivo independientemente de que el endometrio estuviese en fase secretora, proliferativa o menstrual o se tratara de una hiperplasia o una endometritis. Se debe asociar a un antiemético ya que el 39% presenta náuseas y vómitos. Tras el cese de sangrado se continua con dosis altas de EEC orales (2,5 mg/4 veces/día) durante 25 días seguido e AMXP 10 mg/día durante 10 días, que provoca una hemorragia por privación. Para minimizar el riesgo de tromboembolismo pulmonar se debería usar la mínima dosis efectiva de estrógeno.²¹¹

MUJER HEMODINÁMICAMENTE ESTABLE

1.- Dosis altas de estrógenos orales

EEC 2,5 mg/4 veces al día durante 21-25 días seguido de 10 mg/día de AMXP durante 10 días, asociado a algún antiemético cuando sea necesario.²¹²

2.- Dosis altas de estrógenos + progestágenos orales (ACO)²¹³

Dosis altas de un ACO (cualquiera con 35 µg de EE tomados de 2-4 veces/día) asociado, si precisa, a algún antiemético, son efectivas para detener sangrado en 48 horas. Se ha propuesto el “método cascada” (5 comprimidos el 1º día, 4 el 2º, 3 el 3º, 2 el 4º y 1 el 5º día) El tratamiento se

Introducción

debe continuar hasta una semana desde cese de sangrado y posteriormente dejarlo para que se produzca la hemorragia por privación y comenzar con dosis estándar para prevenir la menorragia o como método anticonceptivo. No es tan efectivo como el estrógeno solo y están contraindicados en fumadoras o mujeres con alto riesgo tromboembólico.

3.- Dosis altas de progestágenos.

Dosis altas de un progestágeno son efectivas en el tratamiento de la hemorragia aguda severa relacionada con un ciclo anovulatorio. El uso durante 5 a 10 días de 10-20 mg/12 horas de AMXP, de 20-60 mg de acetato de megestrol o 5mg 16 2 veces/día de Noretindrona, pueden ser igualmente efectiva con este fin²¹⁴ En pacientes anémicas, si lo tolera, se puede ampliar a 2-3 semanas hasta la recuperación de los parámetros hematológicos. El progestágeno actuará estabilizando un endometrio engrosado y estimulado previamente por los estrógenos, permitiendo una descamación regular tras la privación hormonal.

Un estudio controlado aleatorizado (ECA), de escaso tamaño muestral, encuentra una eficacia similar para el cese de sangrado al tercer día de uso, usando 20 mg de AMXP/3 veces al día durante 7 días vs un ACO de 35 µg + 1 mg de Noretindrona 3 veces al día durante 7 días.²¹⁴

4.- Ácido Tranexámico.¹¹¹

Su uso oral a dosis de 1-1,5 gr/3-4 veces/día disminuye el sangrado a las 2-3 horas de su administración. No existen ECA que los comparen con los estrógenos.

1.9.3. TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DE LA HEMORRAGIA UTERINA ANORMAL:

Aunque podría plantearse como primera línea terapéutica, normalmente se reserva a aquellas mujeres que han cumplido sus deseos genésicos y/o cuando el tratamiento conservador ha fracasado o no se tolera. Sin embargo, si se dejara elegir libremente a la paciente sin

Introducción

asesoramiento, aquellas más sintomáticas o con menor nivel socioeconómico elegirían la cirugía como primera opción^{215,216}. Según el estudio de Cooper²¹⁷, de 94 pacientes tratadas con fármacos, sólo el 10% continuará controlándose así a los 5 años, mientras que el 77% recibirá un tratamiento quirúrgico (un 18% serán HT). Además, el grado de satisfacción es mayor en las mujeres que inicialmente se trataron con resección endometrial respecto a las que lo hicieron con tratamiento médico²¹⁸. Como conclusión, la elección del tratamiento inicial en la paciente que acude por menorragia, debe ser multifactorial, teniendo en cuenta las preferencias del equipo médico, el deseo de conservar el útero y/o genésico de la paciente, actitud ante una cirugía mayor y tolerabilidad al dolor y características individuales de la mujer.

1.9.3.1. LEGRADO UTERINO.

No es un procedimiento terapéutico de elección en las menorragias (nivel de recomendación B), si bien está indicado como medida de emergencia, con fines terapéuticos y diagnósticos, aunque sólo valora, en el mejor de los casos, el 70% de la cavidad uterina y en un 4-20% se obtiene material insuficiente^{219,220,221}. Haynes y cols²²² estudiaron la cantidad de pérdida menstrual en pacientes con menorragia tras realizar un legrado y aunque existe una reducción en el mes posterior, luego las pérdidas eran mayores a las previas a la intervención.

1.9.3.2. TÉCNICAS DE DESTRUCCIÓN QUIRÚRGICA DEL ENDOMETRIO.

1.9.3.2.1. INTRODUCCIÓN.

Con el fin de provocar un Síndrome de Asherman, y su consiguiente oligo-amenorrea, en aquellas pacientes con hemorragia uterina disfuncional resistente al tratamiento médico, se han utilizado muy diversas sustancias con resultados dispares, tales como la aplicación intracavitaria de agentes

Introducción

químicos (quinacrina²²³, ácido oxálico²²⁴, metil-cianocrilato²²⁵, paraformaldehído, etanol al 100%, formalina al 10%); radium^{226,227}; hierro candente; frío^{228,229,230,231,232,233} y fibroblastos autólogos^{234,235,236} Ninguna de estas técnicas ha dado buenos resultados y poco a poco se han ido abandonando. En la actualidad, y gracias al desarrollo alcanzado por la histeroscopia, se han ido perfeccionando distintas técnicas para destruir (ablación) o extirpar (resección) el endometrio. A pesar que la primera histeroscopia está datada en 1869,²³⁷ no es hasta 1978 cuando Neuwirth²³⁸ introduce el resectoscopio de doble vía, que al tener flujo continuo, permite una visualización clara del campo operatorio. Sin embargo, el desarrollo imparable de las técnicas quirúrgicas de destrucción endometrial, se produce desde que en 1981 Goldrath y colaboradores descubren la ablación endometrial con láser (ELA)²³⁹ y Davis²⁴⁰ la introduce en 1985 en el Reino Unido, después de que De Cherney y Poland²⁴¹ implantaran el uso del resectoscopio urológico para realizar resecciones endometriales en pacientes con menorragia que presentaban alguna contraindicación para una cirugía mayor. Fue así, como la resección endometrial transcervical toma protagonismo²⁴² en la práctica clínica aunque, en años posteriores, el desarrollo de nuevas técnicas de resección/ablación endometrial como alternativa a la HT en el tratamiento de la menorragia no ha cesado.^{243,244,245} Son las técnicas de 2ª generación, las cuales usan dispositivos desechables, las que permiten la destrucción a ciegas del endometrio.

1.9.3.2.2. CONCEPTO.

Se denomina ablación endometrial (AE) a la destrucción del endometrio por distintos métodos (no se obtiene material para el estudio histopatológico) y resección endometrial (RE) a la extirpación, habitualmente electroquirúrgica y por vía transhisteroscópica del mismo, por lo que también se denomina endometrectomía. El objetivo de las mismas es la destrucción total del endometrio, por lo que hay que incluir su capa basal, la cuál se introduce superficialmente en el miometrio, por lo que es imprescindible la

Introducción

resección de sus mm más superficiales (1-3 mm) para obtener una mayor tasa de éxito. Se clasifican en:

- Parciales, si no se destruye la parte más cercana al OCl. En estos casos no se suele conseguir amenorrea.
- Totales, si se destruye también la parte más cercana al OCl.

1.9.3.2.3. INDICACIONES.

Estaría indicada en aquellas pacientes con HUD en las que^{28,246}:

- Se comprueba una historia de sangrado uterino anormal: hiperpolimenorreas, metrorragias profusas y repetidas o anemia ferropénica de origen ginecológico.

- Se excluye patología benigna y/o maligna cervical y/o uterina que pudiera justificar las pérdidas sanguíneas.

- Se excluye patología sistémica que justifique el sangrado.

- Se excluye iatrogenia por fármacos u otros tratamientos.

- Se confirma que el tratamiento médico no es exitoso, tolerado o deseado.

- Se excluye histerometría (HTM) > 12 cm o adenomiosis demostrable.

- Deseos genésicos cumplidos.

Otras indicaciones incluirían menometrorragias asociadas a patología sistémica y, opcionalmente, en la metrorragia posmenopáusica recidivante, metrorragia persistente en el tratamiento con THS o TMX o asociadas a polipectomías o miomectomías histeroscópicas.

La Sociedad Británica de Endoscopia Ginecológica elaboró una serie de recomendaciones para la R-A endometrial²⁴⁷. Las pacientes susceptibles deberían cumplir los siguientes criterios:

- Menor éxito en menores de 35 años
- Contraindicada si existe deseo genésico
- Puede asociarse a miomectomía
- Amenorrea solo en un grupo menor de los casos

Introducción

- La dismenorrea es indicación de endometrectomía
- Se admite su uso en la menopausia para disminuir el sangrado
- No válida para hiperplasia compleja o con atipias. La hiperplasia simple no es contraindicación

1.9.3.2.4. CONTRAINDICACIONES.

Estas técnicas tienen también una serie de contraindicaciones formales que hay que tener en cuenta.

CONTRAINDICACIONES ABSOLUTAS:

- Deseo genésico
- Presencia de atipias cervicales o endometriales
- Enfermedad inflamatoria pélvica (EIP) aguda o muy reciente que pudiera ser reactivada o extendida más allá del aparato genital.

CONTRAINDICACIONES RELATIVAS.

• Perforación uterina reciente, ya que el flujo del medio distensor a través de la rotura uterina impide la hemostasia de los vasos afectados por la rotura, expone boquillas vasculares al medio de distensión por lo que aumenta el riesgo de embolismo y el riesgo de infección se encuentra incrementado.

- Dismenorrea premenstrual, porque habitualmente no mejora.
- Úteros polimiomatosos o con grandes miomas.
- Endometriosis.
- Prolapso uterino.

1.9.3.2.5. ESTUDIO PREOPERATORIO.

Antes de someter a una mujer a una técnica de destrucción quirúrgica del endometrio, es necesario realizar:

- Historia clínica detallada con valoración sistémica y de tratamientos habituales.
- Exploración física general y ginecológica (que demuestre que el

Introducción

sangrado es de cavidad uterina).

- Analítica que valore coagulación.
- Citología cervical triple toma.
- Biopsia endometrial guiada por histeroscopia para descartar lesiones preneoplásicas o neoplásicas y otras benignas concomitantes.

• Ecografía ginecológica que descarte patología local que contraindique la intervención o que hiciera recomendable otro tipo de cirugía. La ablación-resección endometrial es un procedimiento que, en la mayoría de los casos, se puede realizar en una unidad de cirugía mayor ambulatoria, sin embargo, el estudio preoperatorio debe ser el mismo que para una cirugía mayor. En aquellas pacientes con riesgo tromboembólico se debe realizar profilaxis con heparina de bajo peso molecular y la indicación de antibiótico profiláctico se realizará, según los protocolos de cada centro, cuando existan antecedentes de endometritis o estado inmunológico deficiente.

1.9.3.2.6. PREPARACIÓN CERVICAL Y ENDOMETRIAL PREQUIRÚRGICA.

PREPARACIÓN CERVICAL.

La dilatación cervical es uno de los requisitos necesarios para poder introducir el resectoscopio en la cavidad uterina y así proceder a la técnica. Existen distintos métodos para el tratamiento cervical prequirúrgico, con distintos tiempos de eficacia máxima, aunque todos ellos tienen unos objetivos comunes:

- Facilitar el paso del resectoscopio o histeroscopio y así minimizar la dificultad técnica.
- Evitar falsas vías endocervicales-miometriales.
- Evitar desgarros cervicales.
- Facilitar la extracción del material extirpado.

Estaría indicado, principalmente, en nulíparas, postmenopáusicas y las que se someten a un tratamiento con análogos de la GnRH. La

Introducción

administración de misoprostol vaginal 3 horas antes y la dilatación cervical con tallos de Hegar, en el momento de la intervención, suele ser la combinación más eficaz para poder realizar con éxito la resección endometrial.^{248,249}

Métodos	Tiempo para máxima eficacia
Tallos de Hegar y Pratt	Inmediato
Tallos de laminaria	4-12 h
Esponjas de polivinil + MgSO ₄	4-8 h
Polímeros de hidrogel poliacrilato (HYPAN)	4-5 h
PGs intracervicales	3-7 h
Misoprostol vaginal 400 mg	3-4 h

Tabla VI: Preparación cervical prequirúrgico.

PREPARACIÓN ENDOMETRIAL.

Las probabilidades de éxito de la ablación endometrial aumentan si se realiza una cuidadosa preparación del medio donde se va a trabajar. Al crear una “menopausia artificial”, se evita la descamación ante la distensión de la cavidad, por lo que se facilita su visualización. Existen distintas alternativas de lograr este objetivo, tanto quirúrgicas (legrado) como farmacológicas, entre las que se distinguen:²⁴⁹

- Progestágenos: acetato de medroxiprogesterona
- Danazol
- Antiestrógenos: tamoxifeno
- Análogos de la GnRH: goserelina, triptorelina, buserelina y leuprotelina.

Dosis depot: 3,6-3,75 mg/4 semanas (x 2-3)

Dosis diaria: Nafarelina 40 µg/día (x 60)

Los objetivos de este tratamiento serían disminuir el tamaño uterino, reducir la vascularización y el grosor endometrial con lo que se consigue una mejor visualización de la cavidad y así acortar el tiempo quirúrgico con la

Introducción

consiguiente disminución del sangrado y de la retención de glicina. Se consigue una atrofia endometrial en el 81 % de los casos y el éxito depende más de las anomalías endometriales previas (maduración irregular o hiperplasia) y de la dosis que del tipo de análogo empleado, paridad o presencia de masa intracavitaria.

Como todo tratamiento presenta ventajas e inconvenientes. Entre las primeras destacan:

- Disminución del tiempo quirúrgico con la consiguiente reducción de sangrado, retención de glicina, días de hospitalización y convalecencia.
- Disminución de la posibilidad de adenomiosis.
- Disminución de la posibilidad de dismenorrea postquirúrgica.
- Aumento de la tasa de amenorrea/eumenorrea postquirúrgica.
- Corrección de la anemia de origen ginecológico.

Como principales inconvenientes destacan:

- Aumento del riesgo de perforación uterina al disminuir el grosor del miometrio, sobre todo en cuernos y fondo uterino.
- Aumento de dificultades técnicas como menor movilidad intracavitaria o aumento de resistencia del cérvix a la dilatación.
- Mayor dificultad para la interpretación de la anatomía patológica.
- Efectos secundarios propios de la medicación (pseudomenopausia o metrorragia tras la primera dosis)
- Coste económico elevado.
- Eficacia sobre la resección-ablación endometrial a largo plazo poco definida.

Aunque existen pocos estudios sobre la eficacia de los distintos tratamientos, la administración de análogos de la GnRH (dos dosis de 3,75 mg) aporta mayores ventajas que el danazol.^{251,252}

Hay autores que afirman que el resultado de la técnica es independiente de la preparación o no del endometrio, siempre que se realice en fase proliferativa precoz.²⁵³

1.9.3.2.7. TÉCNICAS DE ABLACIÓN-RESECCIÓN ENDOMETRIAL.

Según la necesidad o no de control histeroscópico en la realización de la técnica, se pueden distinguir:

TÉCNICAS DE DESTRUCCIÓN ENDOMETRIAL DE PRIMERA GENERACIÓN

Son técnicas que se realizan bajo control histeroscópico, por lo que es necesario un equipo de resectoscopio con doble vaina de flujo continuo (irrigación y aspiración) que gracias a un medio de distensión intracavitaria fluido que permite la visualización del interior del útero y su manejo con asas para corte (resección) o destrucción del tejido por medio de bolas y rodillos (lisos o especulados) mediante una fuente de energía (ablación), la cuál procede de un generador automático de corriente monopolar de alta frecuencia.

- TCRE: resección endometrial transcervical:* para una resección completa debe emplearse el asa con una potencia aproximada de 60-100 w. La profundidad debe incluir 2-3 mm de miometrio. Se debe seguir una sistemática endocavitaria, siempre con movimientos del fundus al cérvix. Todo el material obtenido se analizará histopatológicamente.

- Ablación endometrial:* Se utiliza la bola rodante o el rodillo y se ha de pasar por toda la superficie de la cavidad uterina, siempre de fundus a cérvix, con una corriente de corte puro de alrededor de 100 w (200 w para cilindro dentado). Las ventajas son la rapidez, sencillez, y escasas complicaciones, aunque como inconveniente tiene la falta de tejido para estudio histológico.

- Técnica mixta (Ablación-Resección):* Se combinan ambas técnicas.

Cuando se realiza con una fuente de energía bipolar, la técnica es idéntica, aunque se utilizan histeroscopios de flujo continuo con canales de trabajo de 5 Fr y soluciones electrolíticas como medio distensor.

Introducción

•*Ablación endometrial mediante láser Nd-YAG.*^{254,255,256,257} El láser Neodimio-YAG, con una longitud de onda característica de 1064 nm, invisible al ojo humano, reúne una serie de características comunes con otros láseres de fibra que le hace idóneo para el trabajo histeroscópico:

- Se conduce a través de una fina y flexible fibra de cristal de cuarzo de 300, 600 ó 1200 µm que puede ser conducida fácilmente hasta la cavidad uterina por el canal operatorio de cualquier histeroscopio (incluso canales de 3 Fr). La más utilizada es la de 600 µm con punta desnuda.
- Se transmite con facilidad por líquidos incoloros y no interacciona con los electrolitos que pudiera contener.
- Son liberados por el extremo de la fibra.

Se necesita, además un generador que garantice al menos una salida de 40-50 w y una distensión intracavitaria de 50 mmHg (milímetros de mercurio), que se puede realizar con suero fisiológico o solución Ringer, la cuál, además, actúa como medio refrigerante de la fibra conductora.

Para evitar accidentes se deben tener en cuenta, que sólo se activará el láser cuando la punta esté bajo control visual y en movimiento hacia el cirujano. Existen dos técnicas para su realización:

- Técnica de contacto o “dragging technique”, descrita originalmente por Goldrath en 1981²³⁹ y en la que la energía se libera cuando la punta está en contacto con la superficie y se realizan movimientos caudales hacia el cirujano, de forma que se crean una serie de surcos paralelos hasta completar la superficie endometrial.

- Técnica de no contacto o “blanching technique”, descrita por Loffer y Lomano en 1986,²⁴³ en la que el láser se mantiene a unos mm de la superficie endometrial, con lo que se disminuye el riesgo de sangrado y de sobrecarga líquida manteniendo la misma eficacia. La dificultad radica en la necesidad de un ángulo de 90° entre la superficie endometrial y la fibra óptica, lo que es imposible en determinadas proyecciones, por lo que se suelen entremezclar las dos técnicas, comenzando con una técnica de blanqueo por los ostium tubáricos para sellarlos y así evitar salida de líquido

Introducción

a la cavidad y posteriormente ir descendiendo hacia el OCI. La introducción de las fibras de difusión lateral o de Donier facilita la realización de la ablación totalmente mediante la técnica de blanqueo, al proporcionar un ángulo correcto en todo momento.

TÉCNICAS DE DESTRUCCIÓN ENDOMETRIAL DE SEGUNDA GENERACIÓN.

Son técnicas, que al realizarse sin control histeroscópico, son más sencillas y no requieren entrenamiento del cirujano; sin embargo, no es posible obtener material para el estudio anatomopatológico. Para que un procedimiento de segunda generación sustituya a los de primera, es necesario que cumpla al menos uno de los siguientes criterios:

- Debe tener mejores resultados clínicos
- Debe tener menor morbilidad
- Debe disminuir la tasa de segundas cirugías
- Debe tener un índice coste-eficacia más favorable

Según distintos estudios, estas técnicas han demostrado ser equivalentes a las de primera generación pero en ningún caso superiores con igual o inferior coste. Sin embargo, una ventaja indudable es una curva de aprendizaje rápida.

Las distintas técnicas de segunda generación serían:

- *Balones térmicos*,²⁵⁸ fabricados con látex o silicona, que se sitúan en el extremo de un catéter de plástico y cuyo diámetro plegado es de 4,5-8 mm. Una vez introducido se rellena con líquido no electrolítico (dextrosa en agua al 5% o glicina) hasta alcanzar una presión de 170 mmHg. La temperatura alcanzada es de 75+/-6°C y se aplica durante 8-14 minutos alcanzando una profundidad media de coagulación de 6-8 mm. Los sistemas cuentan con un sistema de protección del canal endocervical para evitar posteriores estenosis. Es necesario su aplicación en cavidades uterinas estrictamente normales (previamente se tiene que haber descartado patología local), lo cuál excluye al 30% de las mujeres candidatas a una ablación endometrial.

Introducción

Actualmente existen 3 sistemas que utilicen esta tecnología conocidos como Cavaterm (Walsten Medical, Morges, Suiza), ThermoChoice (Gynecare Inc, Menlo Park, California) y Menotreat (Atos Medical).

Sus resultados han sido comparados con la ablación endometrial con bola rodante^{259,260,261,262} y con la resección endometrial^{263,264,265}. Los resultados de satisfacción son equivalentes en ambos grupos aunque la tasa de amenorrea a 5 años fue ligeramente menor para el Thermochoice que para la bola rodante (26% vs 33%). Aunque la premedicación con análogos incrementa la tasa de amenorrea, la tasa de reintervenciones no parece modificarse, si bien los costes globales aumentan moderadamente. Carvaterm utiliza glicina al 1,5% a 85°C, el tiempo estimado es de 15 minutos y a diferencia del anterior necesita una dilatación cervical de 8 mm en vez de los 4 mm del Thermochoice. El número de estudios y resultados son menores a menor plazo (9-15 meses) y la tasa de amenorrea en estudios no aleatorizados es de 30-60%. El Menotreat es similar al Cavaterm en cuanto a dimensiones y temperatura del líquido empleado aunque se utiliza suero salino. En estudio observacionales la tasa de amenorrea sólo alcanza el 10%.

- *Hidrotermo Ablación:*²⁶⁶ Se rellena la cavidad con suero salino a una presión no superior a 55 mmHg para evitar el paso a la cavidad abdominal a través de las trompas, se calienta a 70-90°C y se deja circular 10 minutos, consiguiendo una destrucción en profundidad de 4 mm (2-6 mm). El sistema se interrumpe automáticamente cuando se pierden 10 ml de suero. Existen dos equipos, uno semihisteroscópico denominado Hydro Therm Ablator (BEI vMedical Systems, Hackensack, NJ) y otro ciego llamado EnAbl System, (Innerdyne Medical, Sunnyvale, CA). En estudios comparativos a 12 meses frente a la ablación, con bola las tasa de amenorrea fueron 40 vs 51%^{266,267}

- *MEA: microwave endometrial ablation.*²⁶⁸ Este método, descrito por Sharp en 1994, utiliza ondas electromagnéticas a una frecuencia de 9,2 gigahertzios (GHz), mucho más alta que la radiofrecuencia. Las ondas son transmitidas desde un Terminal dieléctrico situado al final de una sonda de 8,5 mm de

Introducción

diámetro que es insertada transcervicalmente en la cavidad. La temperatura que se alcanza es de 85-90°C y se consigue una destrucción tisular de 5-6 mm en unos 3 minutos. El equipo se denomina MEA (Microsulis Ltd, Waterlooville, UK) y consiste en una unidad central que integra el generador, un ordenador y una pantalla que muestra en una gráfica la temperatura alcanzada. En los estudios comparativos con la resección endometrial las tasas de amenorrea (40%) y de satisfacción fueron semejantes en ambos grupos (75%) y la necesidad de histerectomía (12 y 13%)^{269,270,271}

- *RAFEA: radiofrequency endometrial ablation.*^{272,273,274} Emplea una cánula intrauterina de unos 10 mm alrededor de la cuál se genera una hipertermia producida por un campo eléctrico en el tejido circundante. Con una frecuencia de emisión de 27,12 megahertzios (MHz), consigue una temperatura sobre el endometrio de 60-65°C y tras un tiempo recomendado de exposición de 20 minutos, se consigue una destrucción tisular de 5-7 mm. Aunque al principio creó bastantes expectativas, es un método prácticamente abandonado por las complicaciones que presenta.

- *Hipertermia intersticial (láser diode).*²⁷⁵ Este método se basa en la aplicación de energía láser a través de fibras de difusión lateral (ITT). Conocido como ELLITT (Therapic Thermic Intrauterine Laser Endometrial) se realiza con un sistema comercializado bajo el nombre de Gynelase (Sharplan Laser Ltd, Needham, MA). Consta de una unidad central que integra un generador de láser diodo (830 nm) que se emite a través de 3 fibras de ITT unidas por puentes de teflón. Éste es introducido en la cavidad plegado tras dilatar 7 mm el cérvix y una vez intracavitario se expande transmitiendo láser a 20 w durante 7 minutos, consiguiendo una destrucción de 1-3,5 mm. En un estudio observacional a 12 meses se informa una tasa de amenorrea del 71% y una satisfacción del 91%²⁷⁶. No existen estudios comparativos disponibles.

- *Energía fotodinámica*²⁷⁷ La terapia fotodinámica consiste en la activación lumínica de un fotosensibilizador intratisular acumulado que genera una intensa reacción química que produce intermediarios oxigenados que

Introducción

inducen una oxidación de los componentes esenciales celulares ocasionando necrosis tisular.

El procedimiento consiste en la instilación intraútero de una solución de ácido aminolevulínico que es fijado selectivamente por las células endometriales, una vez en la célula se metaboliza a protoporfirina IX. De 4 a 6 horas tras la instilación se expone durante 26-52 minutos a una luz de láser Argón (635 nm). Durante los días posteriores se produce la reacción fotoquímica antes descrita que ocasiona la destrucción del endometrio de forma insensible. Actualmente, es aún experimental.

- *Crioterapia*.²⁷⁸ Mediante la introducción de gases (CO₂, freón u óxido nitroso) en el útero a través de una criosonda, la mayoría de las veces sondas de Joule-Thompson, con diámetros de 7-10 mm, se consiguen temperaturas entre – 55 y – 176 °C, lo que ocasiona muerte celular (de hecho, ésta comienza a producirse a -30°C), tras una exposición mínima de 2 minutos. En los estudios comparativos con la ablación con bola rodante los resultados a 6 meses fueron semejantes al evaluarlos mediante pictogramas comparativos.^{279,280}

- *Ablación endometrial bipolar*. La sonda Novacept es un dispositivo triangular conformado por una malla conductora que se halla conectada a un generador de corriente bipolar. La malla se introduce en la cavidad plegada, a través de una cánula de 6,5 mm y una vez en el interior se expande ajustándose a las paredes uterinas y tras retirar los fluidos endocavitarios por un sistema de succión se genera una energía de 180 w durante 60-90 segundos produciéndose una coagulación bipolar endometrial. En los estudios comparativos frente a la ablación con bola a 1 año se han informado resultados equivalentes con una tasa de amenorrea ligeramente mayor para el Novasure.²⁸¹ En estudios observacionales posteriores a 3-5 años se obtuvo un 96% de satisfacción y un 73% de amenorrea con una tasa de reintervención del 4%²⁸²

De forma global y en una revisión de alguno de estos procedimientos de segunda generación se ha visto que a 12 meses, Novasure e

Introducción

HydroThermablator tenían las mayores tasas de amenorrea. Thermochoice y Novasure tenían las mayores tasas de éxito a 12 meses y este último parecía tener menor incidencia de efectos adversos durante las primeras 24 horas, y en el seguimiento global a un año. En las revisiones de la Cochrane^{283,284} realizadas sobre la ablación, se concluye que dado el rápido desarrollo de nuevos métodos de destrucción endometrial, se hace difícil poder compararlos con la técnica gold-standard de la resección transcervical de endometrio aunque los resultados en cuanto a disminución de sangrado y perfil de complicaciones no mostraron diferencias en cuanto a las técnicas de primera y segunda generación.

1.9.3.3. COMPLICACIONES ASOCIADAS A LA ABLACIÓN ENDOMETRIAL.

La ablación endometrial se puede considerar un procedimiento quirúrgico seguro²⁸⁵ con una tasa de complicaciones global, según el estudio MISTLETOE²⁸⁶ sobre 10500 ablaciones realizadas por 690 cirujanos, de 1'25-4'58%, muy inferior a la estimada para las HT (30-40%). Las más frecuentes son la perforación uterina, la hemorragia postoperatoria y las derivadas del medio de distensión. Atendiendo al momento de aparición las complicaciones pueden dividirse en: intraoperatorias y postoperatorias. A su vez, estas últimas pueden ser precoces y/o tardías. Siempre se debe informar a la paciente de los riesgos antes de su aplicación.

1.9.3.3.1. COMPLICACIONES INTRAOPERATORIAS SECUNDARIAS A LA TÉCNICA.

Las complicaciones intraoperatorias secundarias a la preparación del campo operatorio se pueden clasificar:

- FALSAS VÍAS:
 - CERVICALES: Se producen generalmente por pretender dilatar forzosamente el OCI con la óptica o por confundirlo con un orificio sacular.

Introducción

Son más frecuentes en cuellos anfractuosos, fibrosos o estenóticos.

- ENDOMETRIALES: Suele producirse en las posiciones uterinas anómalas y especialmente si el paso del OCI no se ha realizado con el correcto control visual.

- LACERACIONES CERVICALES, producidas por las pinzas de Pozzi al intentar dilataciones o penetraciones forzadas. Son especialmente frecuentes si existe cervicitis crónica o atrofia cervical.

- PERFORACIÓN UTERINA +/- ACCIDENTES POR QUEMADURA EN APARATO URINARIO O GENITAL, se estima en 0'65 – 2'47% La perforación uterina es la complicación más frecuente en la resección-ablación endometrial y representa el 60% de todas las complicaciones (1,5% del total). Se suele producir durante la dilatación cervical o en la propia resección. Uno de los puntos más peligrosos por la delgadez del miometrio son los cuernos uterinos a nivel de los ostium, por lo tanto, aparte de la inexperiencia del cirujano, se verá favorecida en todas aquellas situaciones en las que se produzca una atrofia miometrial. La perforación en el curso de una intervención con energía monopolar obliga siempre a la visualización de la cavidad, preferentemente mediante laparoscopia, y aunque en la mayoría de los casos no es necesaria ninguna intervención quirúrgica, se debe revisar las asas intestinales y el peritoneo posterior de la pelvis.

- COMPLICACIONES MAYORES:

- Necesidad de laparotomía e HT, se estima en un 1%, normalmente secundaria a complicaciones traumáticas no abordables por laparoscopia
- Mortalidad, con una tasa global de 2-3/10.000

1.9.3.3.2. COMPLICACIONES POSTOPERATORIAS PRECOCES.

Las complicaciones inherentes a la técnica quirúrgica de pronta aparición se pueden clasificar:

- INFECCIOSAS:

- MENORES: cistitis, cervicitis, vaginitis, endometritis
- MAYORES: enfermedad inflamatoria pélvica, sepsis, endometritis o

Introducción

miometritis necrotizante

- DOLOR PÉLVICO, muy frecuente aunque normalmente dura 24-48 horas y revierte con AINE'S

- HEMORRAGIA (2,4%) por vía vaginal nada más acabar el procedimiento y que puede alargarse durante 6 semanas. Si el sangrado es importante, debido a la apertura de boquillas vasculares, el tratamiento recomendado es la introducción de una sonda de Foley durante 4 horas, que suele ser suficiente para la hemostasia local.

- HEMATOMETRA (0,7%), como consecuencia de la retención hemática por estenosis del canal cervical. En muchos de los casos se debe a una resección profunda a nivel del canal endocervical y del istmo, produciéndose cicatrices retráctiles y sinequias del canal.

- TROMBOEMBOLISMOS. A pesar de ser una cirugía endometrial no está exenta de riesgo de trombosis venosa profunda y/o embolismo pulmonar, aunque en su etiología lo más importante son los factores individuales de cada paciente.

El aeroembolismo se basa en la formación de un “shunt” venoso-aereo a nivel miometrial, favorecido por una presión de insuflación excesiva y una posición Trendelenburg forzada. Todo ello crea una presión intravenosa negativa o de succión que puede incorporar moléculas de aire a la circulación general.

1.9.3.3.3. COMPLICACIONES SECUNDARIAS AL MEDIO EXPANSOR.

La necesidad de utilización de medios de distensión de la cavidad uterina conlleva la presentación de complicaciones derivadas de su mal uso o control inadecuado:

- SÍNDROME DE RETENCIÓN HÍDRICA: INTRAVASACIÓN o paso del medio distensor a la circulación general se ve favorecida, muy especialmente, por el empleo de presiones inadecuadas y determinadas condiciones que facilitan el paso del medio al torrente sanguíneo por un adelgazamiento del miometrio y, como consecuencia, la exposición a vasos

Introducción

de mayor calibre próximos a la serosa, como la atrofia, el adenocarcinoma, la tuberculosis genital, las hemorragias, las infecciones activas y los traumatismos recientes de la cavidad, y a una resección miometrial profunda. También existe mayor riesgo en la miomatosis submucosa y en las oclusiones tubáricas proximales y, por supuesto, si el tiempo quirúrgico es elevado y no existe un control estricto del balance del medio distensor.

Cuando la intravasación del líquido distensor es superior a 1000 ml se puede desarrollar un “*síndrome de retención hídrica*” (0,14-4%). La primera manifestación del síndrome es una sobrecarga cardíaca derecha con clara repercusión hemodinámica. Sin embargo, con altas concentraciones de glicina intravascular se produce una hiponatremia, que cuando es severa ($\text{Na}^+ < 120 \text{ mEq/l}$) puede producir retención de líquidos, edema pulmonar y cerebral y como consecuencia de éste, herniación del tallo cerebral y muerte. La metabolización de la glicina en ácido oxiálico y la hiperamonemia son las responsables de la encefalopatía. Clínicamente se manifiesta como náuseas, vómitos, cefalea, desorientación y coma.

- PASO PERITONEAL A TRAVÉS DE LAS TROMPAS. Este riesgo se ve disminuido porque ninguno de los medios utilizados produce reacciones alérgicas o granulomatosas en la mucosa genital o peritoneal. No obstante, el fluir desde el canal cervical hasta la luz tubárica tiene riesgo hipotético de arrastre de gérmenes a la cavidad peritoneal, posible diseminación de células tumorales y de focos endometriósicos.

Estos riesgos se ven influenciados por tres condiciones inherentes al mecanismo necesario para obtener la distensión intracavitaria:

- Presión de insuflación
- Débitos o flujos
- Características propias del medio insuflado

TABLA V	
Complicaciones intraoperatorias AR-E transhisteroscópica	
1. Ablación endometrial con Láser Nd-Yag (91,106)	
• Hemorragia persistente (2,7%)	
• Infecciones, endometritis (1,7%)	
• Perforación uterina (0,8%)	
• Síndrome de retención hídrica (2,2%)	
Total : 4,7%	
2. Ablación endometrial con energía monopolar alta frecuencia. Electrocoagulación con bola, rodillo. Resección con asa. (92,93,94,96,99,100,105,106)	
• Hemorragia (0,8-1%)	
• Perforación: (1-5%)	
• Desgarros cervicales	
• Síndrome de retención hídrica (SRH) (1,8-2%)	
• Infección (0,9-1%)	
• Embolismo aéreo venoso (3/17000)	
Total : 4,8-7%	

Tabla VII: Complicaciones intraoperatorias de la resección-ablación endometrial transhisteroscópica.

1.9.3.3.4. COMPLICACIONES SECUNDARIAS A LA ANESTESIA.

El uso de los diferentes tipos de anestesia (general, intradural y local +sedación) puede llevar una serie de complicaciones que es conveniente tener presente pero que no es el objeto de esta revisión.

1.9.3.3.5. COMPLICACIONES A LARGO PLAZO.

Las complicaciones a largo plazo que nos podemos encontrar van a ser:

- **GESTACIÓN POSTABLACIÓN.** El riesgo de embarazo tras una ablación se estima en un 0,2-1,6%, y puede cursar con alteraciones en la implantación y acretismo placentario, entre otras complicaciones obstétricas.^{287,288,289}

Introducción

- SÍNDROME DE ESTERILIZACIÓN TUBÁRICA POSTABLACIÓN^{290,291,292}. Fue descrito por primera vez en 1993 por Townsend²⁹⁰ et al como una sintomatología similar a la de una gestación ectópica en pacientes que tras una esterilización tubárica se habían sometido a una ablación endometrial, ya que la cicatrización secundaria de los ostium tubáricos produce una dilatación proximal de las trompas. Se ha descrito con una incidencia de 6-8% en un plazo de 5-120 meses tras la ablación y todas tienen resolución con una salpinguectomía. Para disminuir su incidencia se debe eliminar correctamente el endometrio de los cuernos uterinos.

- CARCINOMA ENDOMETRIAL POSTABLACIÓN²⁹³. Tanto con las técnicas de primera como de segunda generación, es muy difícil eliminar la totalidad del tejido endometrial, por lo que existe la posibilidad, aunque remota, de desarrollo de un carcinoma a partir de estos restos celulares. Además su diagnóstico se demora por la dificultad de hemorragia debido a las adherencias postablación. En una revisión de 1983 a 2003 se describen 12 casos. La mayoría de estas pacientes tienen factores de riesgo para este cáncer y una anatomía patológica previa de hiperplasia endometrial o endometrio proliferativo en menopaúsicas. En resumen, en aquellas pacientes con factores de riesgo para adenocarcinoma endometrial o con antecedentes de hiperplasia, habría que plantearse la HT o tener una biopsia endometrial previa y realizar resección en lugar de ablación para poder analizar posteriormente el tejido, si se opta por una técnica de destrucción endometrial.

Otras complicaciones tardías pueden ser la adenomiosis (por afectación endometrial) o la rotura espontánea uterina (por afectación miometrial).

- HEMATOMETRA (1-2%). Por oclusión de OCI.

1.9.3.3.6. COMPLICACIONES DE LA ABLACIÓN ENDOMETRIAL NO HISTEROSCÓPICA,

Las técnicas no histeroscópicas de ablación endometrial también pueden llevar asociadas la presentación de complicaciones, y así tenemos:

- Ablación endotérmica (balón), se han descrito quemaduras en vulva, endometritis y metrorragia persistente.
- Ablación endotérmica (líquido circulante) y ablación con radiofrecuencia tienen un riesgo principal de quemaduras.

1.9.3.4. EVOLUCIÓN Y SEGUIMIENTO POSTOPERATORIO NORMAL.

Como otras técnicas quirúrgicas mínimamente invasivas, la resección-ablación endometrial es un procedimiento ideal para realizar en una unidad de cirugía mayor ambulatoria, siempre que las características individuales de las pacientes lo permitan. El periodo de hospitalización, por lo tanto, suele ser de 6 a 12 horas salvo complicaciones. Tras la intervención lo más frecuente son las náuseas y molestias en hipogastrio tipo dismenorrea que suelen ceder a las 48 horas como máximo y que responden bien al tratamiento con antieméticos y analgésicos. La paciente recupera su actividad cotidiana rápidamente, se estima la convalecencia en 3-7 días. El sangrado es excepcional pasadas las primeras 12 horas, aunque sí se expulsa un contenido serohemático que se puede prolongar hasta 6 semanas y, ocasionalmente, puede darse un sangrado hacia el día 50 del postoperatorio y que coincide con la descamación del endometrio coagulado. Hasta que dure el flujo comentado no se deben realizar irrigaciones vaginales y se debe evitar el coito. Normalmente, se efectúa un control al mes, y 6 meses tras intervención para posteriormente realizarlo de forma anual.

1.9.3.5. RESULTADOS DE LA RESECCIÓN-ABLACIÓN ENDOMETRIAL EN EL TRATAMIENTO DE LA HUD PERIMENOPAÚSICA.

Se define éxito del procedimiento cuando se soluciona la causa que

Introducción

motivó la intervención y cuando la paciente presente hipo-eumenorrea o amenorrea y esté satisfecha con el tratamiento.

RESULTADOS A CORTO PLAZO, se entiende como tal los encontrados en un periodo de seguimiento menor o igual a 5 años.

AR-E ELECTROQUIRÚRGICA.

Existen multitud de estudios que analizan los resultados de esta técnica a corto plazo, sin embargo, ningún autor ha encontrado diferencias significativas entre el uso de asa de resección y bola rodante.

	TASA AMENORREA	SATISFACCIÓN
2 AÑOS ^{294,295}	25-55%	92%
3 AÑOS ²⁹⁶	25-45%	85%
4 AÑOS ²⁹⁷	30%	80%

Tabla VIII: Efectividad y grado de satisfacción resección-ablación endometrial transhisteroscópica.

ABLACIÓN ENDOMETRIAL CON TÉCNICAS NO HISTEROSCÓPICAS.

TABLA III Resultados a corto plazo con diferentes métodos AR-E						
Técnica	Amenorrea 12 meses	Satisfacción 12 meses	Amenorrea 24 meses	Satisfacción 24 meses	Amenorrea 36 meses	Satisfacción 36 meses
Electrocirugía (52-55)	45%	95,5%	50%	90%	45%	75%
Mea (56-57)		77%			37,2%	83,7%
Thermachoice (58-61)	15%	86%	13,3%	89,1%	14,9%	93%
Cavaterm (62-63)	67%	96%	27%	88%		
Vesta (64-66)	31,1%	86,9%	33%	90%		
Endocryo (67-68)	43%	83,3%				
Ellitt (69)	71%	95%				
HTA	50%	90%				

Tabla IX: Efectividad resección-ablación endometrial no transhisteroscópica.

1.9.3.5.1. FACTORES CONDICIONANTES DEL ÉXITO DE LAS TÉCNICAS DE DESTRUCCIÓN ENDOMETRIAL.

La persistencia de tejido endometrial tras la realización de estas técnicas es el responsable de la mala evolución de la paciente, ya que es el responsable de la persistencia de una HUA, puede transformarse en tejido pre-neoplásico, puede producir dolor pélvico debido a la adenomiosis postquirúrgica y puede ser el asiento de gestaciones no deseadas ni esperadas.

Aunque la tasa de éxitos disminuye con el paso del tiempo, existen unos factores determinados por la literatura como factores condicionantes del resultado de estas técnicas:^{298,299,300}

- *Edad.* A menor edad, mayor riesgo de recidivas porque el tiempo de estímulo hormonal hasta la menopausia natural es mayor.

- *Tamaño uterino.* Se consideran que una HTM superior a 120 mm aumenta la tasa de fracasos, probablemente por una mayor dificultad técnica asociado a una mayor tasa de adenomiosis y de hipertrofia uterina.

- *Preparación endometrial prequirúrgica,* que al atrofiar el endometrio aumenta la tasa de éxitos.

- *Miomatosis.* Se acompaña de mayor riesgo de fracasos porque lleva implícito alteraciones vasculares, funcionales e incluso morfológicas junto a un estado de hiperestrogenismo.

- *Adenomiosis.* Cuando está presente previo a la intervención es prácticamente imposible de erradicar, salvo que sea muy local o superficial y se reseque con el asa.

- *Técnica.* La realización de la técnica en la fase proliferativa precoz y la experiencia del cirujano son factores influyentes en el resultado final.

Aún así, sólo la adenomiosis, incluso la superficial, parece ser factor determinante e independiente en la evolución de la ablación.

1.9.3.6. HISTERECTOMÍA:

Tradicionalmente se define como el tratamiento definitivo de la HUA, ya que es la única que garantiza al 100% la amenorrea y con ello proporciona una solución definitiva al problema.

1.9.3.6.1. EPIDEMIOLOGÍA:

- La histerectomía es el segundo procedimiento quirúrgico más frecuente realizado en mujeres premenopáusicas tras la cesárea.
- Se estima que aproximadamente del 35-65% del total de HT en el Reino Unido se realizan por HUA^{2,22,23}.
- Se calcula que un 60% de las mujeres que consultan por menorragia se les practicará una HT en un plazo de 5 años¹⁰.

1.9.3.6.2. TÉCNICAS QUIRÚRGICAS:

La HT se puede realizar por 3 vías: abdominal, vaginal +/- asistida por laparoscopia, laparoscópica y robótica.

Cada una de ellas presenta distintos tiempos quirúrgicos y de recuperación de la paciente y distinto coste total para el sistema sanitario.

Existen evidencias acerca de que la vía vaginal presenta una tasa de complicaciones y un tiempo de recuperación menor que la vía abdominal²⁷ y que la vía vaginal asistida por laparoscopia, a pesar de presentar un mayor tiempo quirúrgico, disminuye el tiempo de anestesia, de estancia hospitalaria y de recuperación de la paciente cuando se compara con la vía abdominal.

No existen aún evidencias claras sobre la ventaja de alguno de los métodos quirúrgicos en cuanto a la tasa de complicaciones, el coste sanitario o mejor calidad de vida de la mujer

1.9.3.6.3. EFICACIA Y COMPLICACIONES:

La HT supone el tratamiento con mayor grado de satisfacción por parte de la paciente y con mayor eficacia de los que se ofrecen para tratar la

Introducción

menorragia^{23,24,25,26,27}.

La tasa de complicaciones global se estima en un 67%^{27,28}

1 corto plazo: hemorragia, infecciones

2 largo plazo: Posible efectos sistémicos si se acompaña de ooforectomía bilateral y no se realiza THS

1.10 FARMACOECONOMÍA.

La economía de la salud es un campo de investigación cuyo objeto de estudio es el uso óptimo de los recursos para la atención de la enfermedad y la promoción de la salud. Su tarea consiste en estimar la eficiencia de organización de los servicios de salud y sugerir formas de mejorar esta organización.

Los datos en España sitúan el gasto sanitario, incluyendo los de cuidado de larga duración, en 58.466 millones de euros, lo que supone el 71,6% del gasto sanitario total del país y el 8,4% del producto interior bruto (PIB). El gasto sanitario público es del 6% del PIB y el privado del 2,4% del PIB.

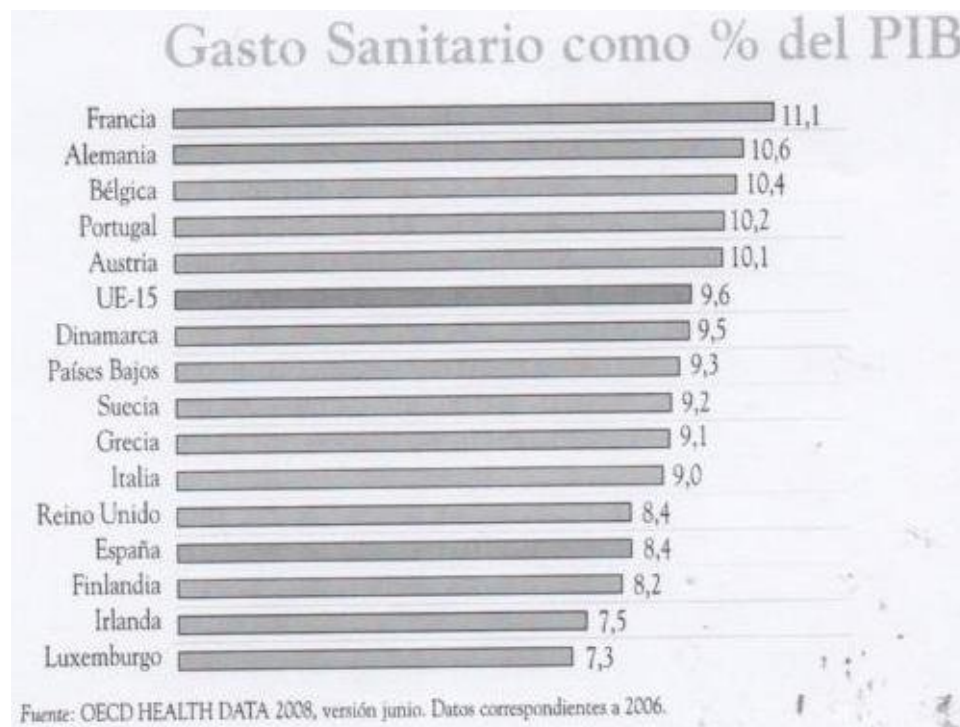


Figura 1: Gasto sanitario como % del PIB (año 2006)

Introducción

En cuanto a la distribución del gasto, si no incluimos los generados por cuidados de larga duración, son los servicios hospitalarios y especializados los que suponen un mayor porcentaje, seguidos del gasto farmacéutico y de la atención primaria.

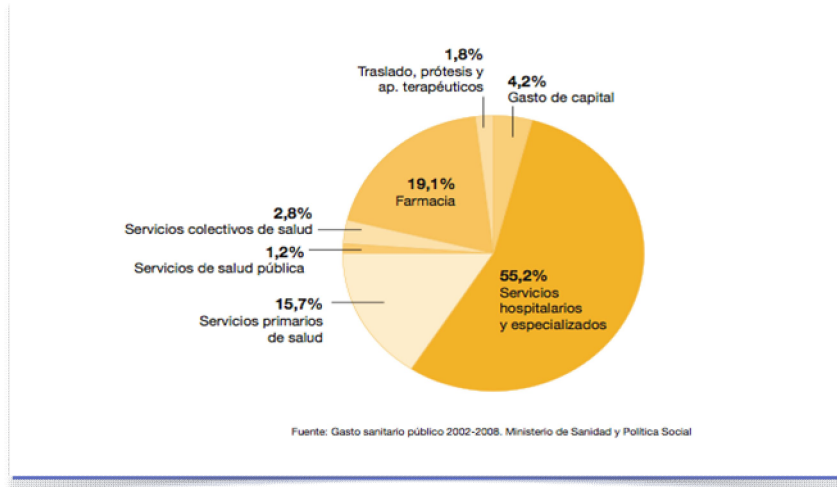


Figura 2: Distribución del gasto sanitario público.

Ante unos recursos limitados y unas necesidades ilimitadas, es necesario realizar estudios que permitan un aprovechamiento racional de aquellos medios de los que disponemos. Según el nivel de gestión, podríamos distinguir:

<u>NIVEL DE GESTIÓN</u>	<u>AGENTE</u>	<u>ACCIÓN</u>
MACRO	Autoridades sanitarias	Política sanitaria
MESO	Responsable institucional	Gestión institucional
MICRO	Profesionales	Gestión clínica

El análisis farmacoeconómico se define como la evaluación económica de los tratamientos farmacológicos. Los recursos son escasos y tienen usos alternativos. Asignar recursos a una actividad determinada implica un “coste de oportunidad” de no poder utilizar esos mismos recursos en otras actividades con un potencial beneficio sanitario. Por lo tanto, la farmacoeconomía se podría definir como un análisis comparativo de cursos

Introducción

de acción alternativos en términos de sus costes y consecuencias.

En el numerador de nuestro estudio se determinan los costes, que, a su vez, se subdividen en:

- *Costes pretratamiento*: son los gastos sanitarios y farmacológicos previos a la primera visita hospitalaria.
- *Costes sanitarios directos*: son aquellos derivados del gasto sanitario y farmacológico al realizar una determinada acción terapéutica.
- *Costes postratamiento*: son los derivados de los controles necesarios en cada caso hasta completar el seguimiento.
- *Costes indirectos*: recogen los gastos derivados de la pérdida de producción a consecuencia de la enfermedad y las visitas a otros especialistas.
- *Costes por fracaso del tratamiento*: son los derivados por tener que realizar otro tratamiento por fracaso del inicial o para paliar los efectos secundarios derivados.

En el denominador se valoran aquellos parametros de utilidad y calidad asistencial, y se pueden expresar en términos de:

- *Utilidad*
- *Seguridad*
- *Eficacia*: condiciones ideales.
- *Efectividad*: condiciones reales: estudio observacional, ACVAs (años de vida ajustados por calidad de vida), satisfacción con el tratamiento, cumplimiento/adherencia al tratamiento
- *Eficiencia*: escenarios posibles: modelos farmacoeconómicos

Existen cuatro tipos principales de análisis: coste-beneficio, coste-efectividad, coste-utilidad e identificación de costes. En todos los casos miden costes de los cuidados de salud. Con cada uno de estos diseños, se persigue una mejora de resultados a coste menor. Según como se evalúen las consecuencias, se distinguen distintos tipos de estudios:

- Minimización de costes, en los que se evalúan costes y no se incluyen efectos.

Introducción

- Coste-efectividad, los efectos se expresan en unidades naturales: años de vida, eventos evitados, porcentaje de éxito terapéutico.
- Coste-utilidad, los efectos se evalúan en ACVAs, los resultados son medidos en función de valoraciones subjetivas que los pacientes hacen del efecto del tratamiento.
- Coste-beneficio, las consecuencias se expresan en términos económicos, se compara el coste de una intervención médica con el beneficio que produce.

La toma de decisiones clínicas se expresan, según la historia natural de la enfermedad, y los procesos se clasifican en:

- Proceso agudo: análisis de decisiones
- Proceso crónico: modelos de Markov

Los análisis de decisiones en su aplicación al sector sanitario, pretenden ayudar a resolver problemas médicos, considerando todas las alternativas disponibles y todos los acontecimientos de interés, incluyendo las probabilidades de que acontezcan los mismos. Tienen una estructura lógica, profundiza en las distintas estrategias posibles y se pueden actualizar y revisar, por lo que son muy útiles en las incertidumbres diagnósticas y terapéuticas, en las pruebas o tratamientos de alto riesgo, en la tecnología emergente y en los tratamientos de pacientes con escasa calidad de vida.

Se puede concluir que el objetivo principal de los análisis farmacoeconómicos no es disminuir el gasto farmacéutico sino ayudar a que se gasten mejor los recursos empleados en financiar medicamentos.

OBJETIVOS

Objetivos

2. OBJETIVOS.

El sangrado menstrual grave es un problema de salud relevante en la perimenopausia. La resección-ablación endometrial y el DIU-LNG son dos de las medidas terapéuticas más utilizadas en la práctica clínica para el manejo de la hemorragia uterina anormal.

En la postmenopausia, el hallazgo de pólipos endometriales nos obliga a su resección y posterior análisis. Existen estrategias de tratamiento y profilaxis de recidiva de los mismos.

En esta tesis nos proponemos los siguientes objetivos:

2.1. OBJETIVOS PRINCIPALES.

2.1.1. **Análisis de efectividad** del tratamiento de la H.U.A. perimenopáusica mediante resección-ablación endometrial versus DIU-LNG, en función:

2.1.1.1. De la **percepción subjetiva** que la paciente tiene de sus pérdidas menstruales.

2.1.1.2. De los **parámetros analíticos** y su evolución en el tiempo

2.1.1.3. De la necesidad de añadir **tratamientos adyuvantes**

2.1.2. **Análisis de la efectividad** de la resección-ablación endometrial como tratamiento y profilaxis de la recidiva del pólipo endometrial en la paciente **postmenopáusica**.

2.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS.

2.2.1. **Descripción de las características poblacionales** y del **trastorno menstrual** en el grupo de pacientes **perimenopáusicas** diagnosticadas de H.U.A. y tratadas en los grupos de estudio con resección-ablación endometrial versus DIU-LNG.

Objetivos

2.2.2. Establecer la relación entre la **técnica terapéutica** y las **complicaciones** inherentes a la misma en pacientes **perimenopáusicas** tratadas con resección-ablación endometrial versus DIU- LNG.

2.2.3. **Descripción** de características poblacionales, del procedimiento quirúrgico y de las complicaciones de la utilización de la resección-ablación endometrial como prevención a la recidiva del pólipos endometrial en pacientes **postmenopáusicas**.

2.2.4. Estudio del **grado de satisfacción** de las pacientes **perimenopáusicas** tratadas con resección endometrial versus DIU- LNG.

2.2.5. Estudio del **grado de satisfacción** de las pacientes **postmenopáusicas** tratadas con resección endometrial para el tratamiento y profilaxis del pólipo endometrial.

2.2.6. **Farmacoeconomía** del tratamiento de la H.U.A. perimenopáusica. Estudio **comparativo** entre la resección-ablación endometrial versus DIU- LNG.

**PACIENTES
Y
MÉTODOS**

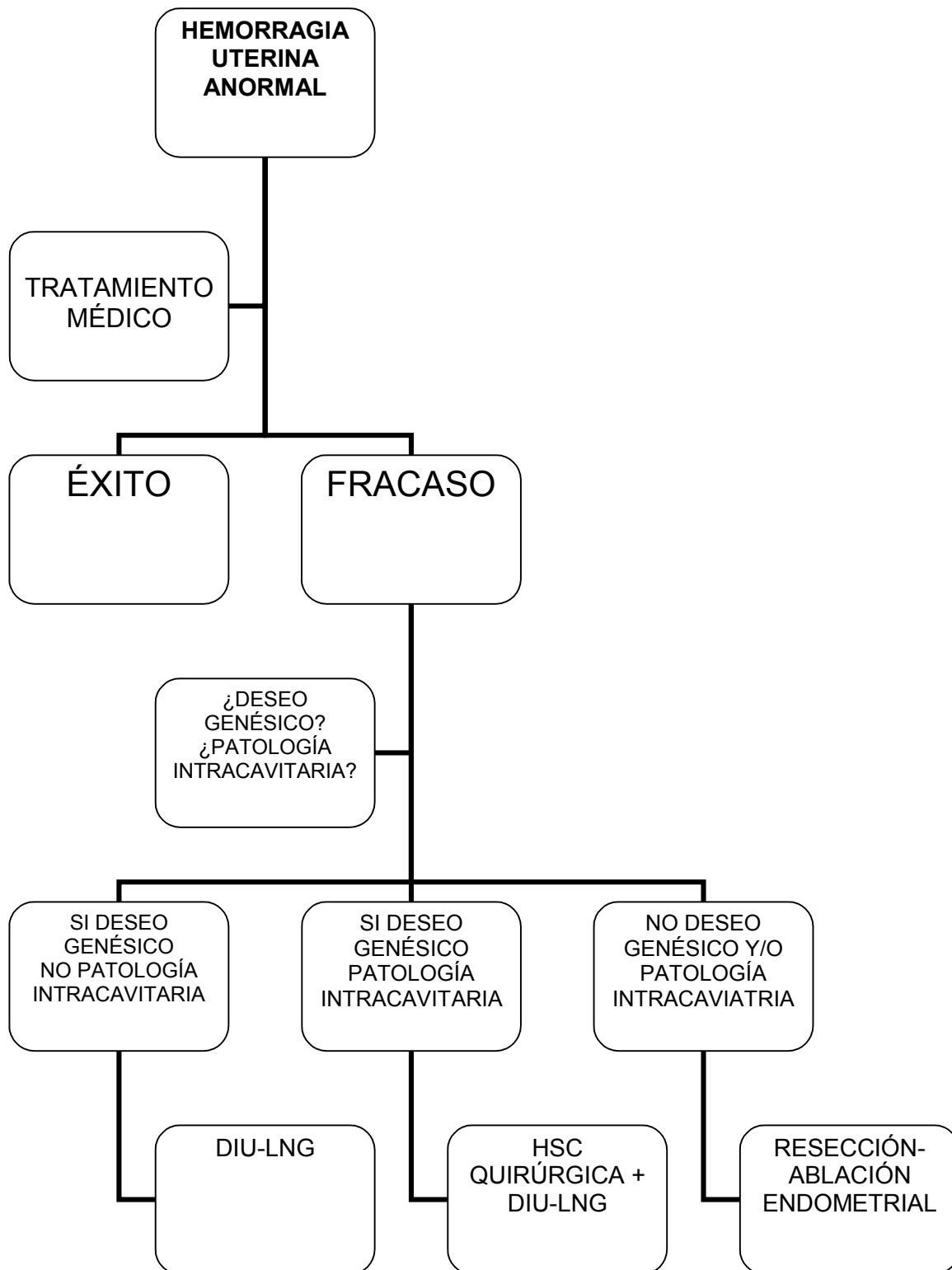
3. PACIENTES Y MÉTODOS.

3.1. PROTOCOLO DEL MANEJO DE LA H.U.A. PERIMENOPÁUSICA.

El control de la H.U.A. perimenopáusica en la Unidad de Patología Endometrial del Servicio de Obstetricia y Ginecología del Hospital Universitario 12 de Octubre de Madrid, se realiza en aquellas pacientes remitidas desde las consultas de ginecología de los centros de especialidades de nuestra área sanitaria (C.E.P.) por falta de respuesta al tratamiento médico realizado, y ser causa de anemia ferropénica y/o alterar la calidad de vida de las pacientes. Previo a la consulta hospitalaria, se descarta la patología maligna cervical mediante citología cervico-vaginal y, mediante ecografía transvaginal, se analizan posibles causas orgánicas endo-miometriales o alteraciones anexiales. En todos los casos, en la unidad del hospital se realiza una histeroscopia diagnóstica para descartar posible lesión maligna en el endometrio o descartar una posible patología cavitaria.

Antes de realizar cualquier tratamiento se explica a la paciente, de forma exhaustiva, las posibilidades terapéuticas que existen con sus ventajas y posibles complicaciones, y en cualquier caso, es la paciente, con el asesoramiento del ginecólogo, la que decide el tratamiento que más se adapta a sus características.

ALGORITMO MANEJO H.U.A. PERIMENOPÁUSICA REFRACTARIA A TRATAMIENTO MÉDICO.



Pacientes y Métodos

Según la guía de buena práctica clínica NICE (National Institute for health and Clinical Excellence)³⁰¹, el primer escalón terapéutico, una vez descartada la patología orgánica estructural y/o histológica, es el DIU-LNG, sobre todo en mujeres con deseo genésico. Como segundo escalón (o primero en mujeres sin deseo de anticoncepción), la guía cita a los anticonceptivos orales, a los antifibrinolíticos y a los AINE'S y como tercera línea a los gestágenos orales e inyectables. Respecto a los tratamientos quirúrgicos, propone elegir técnicas lo menos agresivas posibles y consensuar con la paciente la decisión sobre la indicación quirúrgica. En caso de histerectomía, se deben conservar los anejos en perimenopáusicas jóvenes.

RECOMENDACIONES GUÍA NICE			
	TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO	¿ES AC?	POSIBLES EFECTOS SECUNDARIO
1ª línea	Dispositivo intrauterino de Levonorgestrel (DIU-LNG)	SI	Frecuentes: Sangrado irregular durante 6 meses, trastornos hormonales como sensibilidad mamaria, acné o jaqueca, son generalmente menores y temporales. Poco frecuente: Amenorrea. Raros: Perforación uterina en el momento de la inserción.
	Ácido tranexámico (No-hormonal) Puede usarse en combinación. Si no se aprecia beneficio, suspender el tratamiento después de 3 ciclos.	NO	Poco frecuente: Dispepsia, amenorrea y jaqueca.
	Antinflamatorio no esteroides (AINES) (No-hormonal) Puede usarse en combinación. Si no se aprecia beneficio, suspender el tratamiento después de 3 ciclos. Preferible a ácido tranexámico en dismenorrea.	NO	Frecuentes: Dispepsia, diarrea. Raros: Empeoramiento del asma en individuos sensibles, úlcera péptica con posible sangrado y peritonitis.
2ª línea	Anticonceptivos orales combinados	SI	Frecuentes: Cambios de humor, jaquecas, náuseas, retención de líquidos, sensibilidad mamaria. Muy raras: Trombosis venosa profunda, apoplejía, ataque al corazón.
	Gestágenos orales (noretisterona)	SI	Frecuentes: Aumento de peso, hinchazón, sensibilidad mamaria, jaqueca, acné (son generalmente menores y temporales). Raros: Depresión
3ª línea	Gestágenos inyectables	SI	Frecuentes: Aumento de peso, sangrado irregular, amenorrea, síndrome premenstrual (hinchazón, retención de líquidos y sensibilidad mamaria) Poco frecuentes: Pérdida de la densidad ósea
	Análogo de la hormona liberadora de Gonadotropina (Análogo Gn-RH) al utilizarse durante más de 6 meses se recomienda tratamiento sustitutivo coadyuvante TH	NO	Frecuentes: Síntomas menopáusicos (por ejemplo sofocos, sudoración, sequedad vaginal). Poco frecuentes: Osteoporosis, especialmente en hueso trabecular en tratamientos de más de 6 meses.

Tabla X: Recomendaciones de la Guía NICE

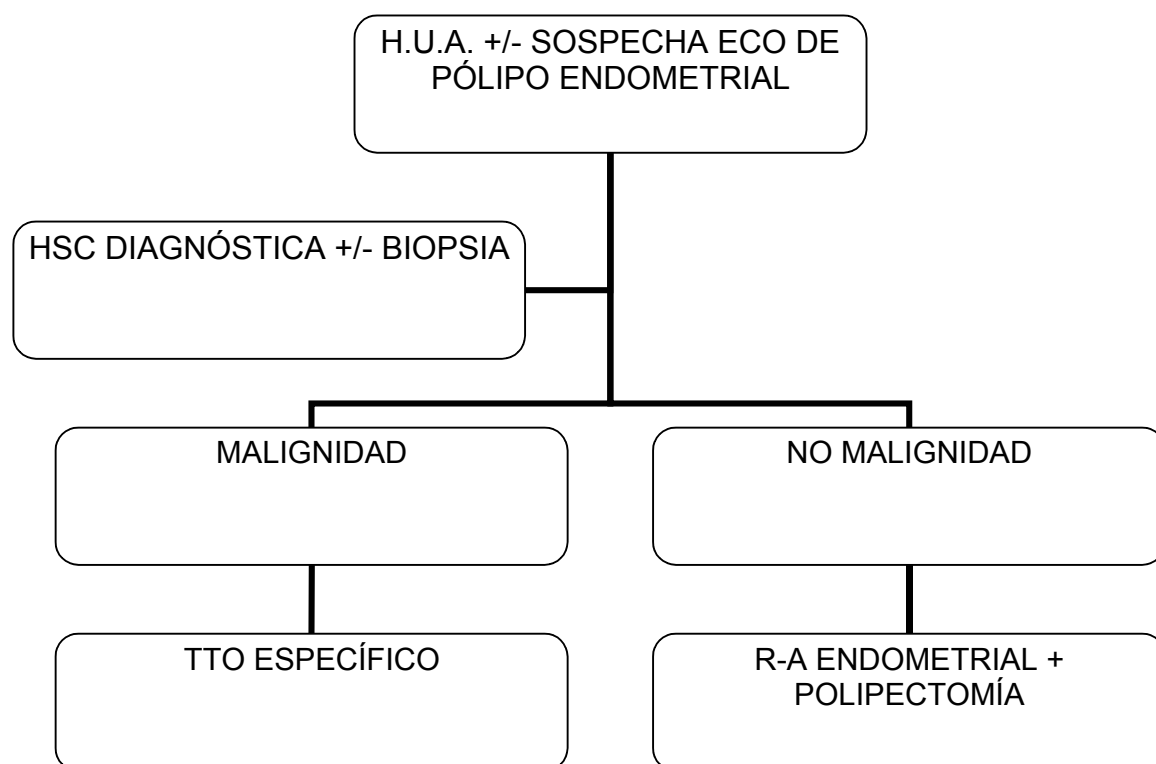
En una línea bastante similar se mueven otras guías europeas para el manejo de la menorragia, como la Guía Finnish Gynecological Association³⁰², la Guía del College Nacional des Gynecologues et

Obstetriciens Français³⁰³, y el American College of Obstetricians and Gynecologist (ACOG)³⁰⁴.

3.2. PROTOCOLO A SEGUIR EN CASO DE METRORRAGIA Y/O SOSPECHA ECOGRÁFICA DE PÓLIPO ENDOMETRIAL EN LA PACIENTE POSTMENOPÁUSICA.

La existencia de una metrorragia y/o engrosamiento endometrial ecográfico en la paciente postmenopáusica obliga, en primer lugar, a descartar una neoformación endometrial maligna, por lo que, todas las pacientes son derivadas, desde el área sanitaria u otras consultas, a la Unidad de patología endometrial del Servicio de Obstetricia y Ginecología del Hospital Universitario 12 de Octubre. Previamente, se descarta patología cervical maligna mediante una citología cervico-vaginal, y se estudia, mediante ecografía transvaginal, posibles causas orgánicas endometriales o alteraciones anexiales. En la consulta hospitalaria, y tras una detallada historia clínica, se realiza una histeroscopia con toma de biopsia para descartar un adenocarcinoma o confirmar la sospecha de patología intracavitaria.

ALGORITMO DE MANEJO DEL PÓLIPO ENDOMETRIAL EN LA PACIENTE POSTMENOPÁUSICA.



3.3. DISEÑO DEL ESTUDIO.

3.3.1. PACIENTES PERIMENOPÁUSICAS

Realizamos un estudio retrospectivo del grupo de pacientes que fueron tratadas por H.U.A. perimenopáusica en la Unidad de patología endometrial del Departamento de Obstetricia y Ginecología del Hospital 12 de Octubre de Madrid entre los años 2001-2006. En función del tratamiento realizado, se distinguieron dos grupos:

- a) ablación-resección endometrial, y
- b) DIU-LNG.

En todas las pacientes se evaluaron las condiciones generales de las mismas: edad, IMC, tabaquismo y antecedentes médico-quirúrgicos, obstétricos y menstruales. Posteriormente, se determinó el tipo de H.U.A y

se realizó de forma individualizada hemograma y pruebas de coagulación, ecografía ginecológica e histeroscopia diagnóstica con toma de biopsia endometrial. A continuación, se analizaron los resultados obtenidos en una revisión de control a los 12 meses si se insertó un DIU-LNG y a los 6, 12, 42 y 60 meses si se realizó una ablación-resección endometrial. En las mismas se valoraron las posibles complicaciones secundarias al tratamiento, sangrado genital, presencia de dismenorrea y/o síntomas climatéricos. Así como la posible existencia de patología intracavitaria mediante la práctica de una histeroscopia diagnóstica. Según la evolución de la paciente, se planteó de forma individualizada la necesidad de posibles tratamientos coadyuvantes. Los resultados de efectividad de ambas terapias se compararon según los resultados obtenidos en el control de los 12 meses.

3.3.2. PACIENTES POSTMENOPÁUSICAS

En el grupo de pacientes postmenopausicas que fueron diagnosticadas de pólipo endometrial tratadas mediante resección-ablación endometrial con fines terapéuticos y preventivos de su recidiva, también se realizó un estudio retrospectivo. Todas las mujeres presentaron metrorragia y/o sospecha ecográfica de dicha patología, y fueron estudiadas en la Unidad de patología endometrial del Departamento de Obstetricia y Ginecología del Hospital 12 de Octubre de Madrid entre los años 2001-2006. Se evaluaron las condiciones generales de las pacientes: edad, IMC, tabaquismo y antecedentes médico-quirúrgicos, obstétricos y menstruales. Posteriormente, de forma individualizada, se realizó estudio hematológico (hemograma y estudio de coagulación), ecografía ginecológica e histeroscopia diagnóstica con toma de biopsia endometrial. A continuación, se analizaron los resultados observados en las revisiones de control realizadas a los 6, 18, 42 y 60 meses en las que se tiene en cuenta la presencia de posibles complicaciones secundarias al tratamiento: sangrado genital, y/o posible patología intracavitaria mediante la práctica de una histeroscopia diagnóstica. Dependiendo de la evolución de la paciente se

planteo, de forma individualizada, la necesidad de posibles tratamientos coadyuvantes.

3.4. GRUPO DE ESTUDIO.

3.4.1. PACIENTES PERIMENOPÁUSICAS

El grupo de estudio está formado por 293 pacientes con edades comprendidas entre los 40 y 48 años. Todas ellas con el diagnóstico de H.U.A. (hipermenorrea, polimenorrea, hiperpolimenorrea o metrorragia), y que cumplen los siguientes criterios de selección:

- Historia de sangrado uterino anormal: hiperpolimenorreas, metrorragias profusas y repetidas y/o anemia ferropénica de origen ginecológico.
- Ausencia de patología benigna y/o maligna cervical y/o uterina que pudiera justificar las pérdidas sanguíneas.
- Ausencia de patología sistémica que justifique el sangrado.
- No H.U.A. relacionada con fármacos u otros tratamientos.
- Confirmación del fracaso del tratamiento médico o que no es tolerado o deseado por la paciente.
- Histerometría igual o menor de 10 cm y ausencia de adenomiosis demostrable (en el estudio se incluyen pacientes con HTM > 10 cm y < 12 cm, que no presentan miomas gigantes o miomatosis uterina)

Según el tratamiento indicado, el grupo de estudio se divide en dos subgrupos:

A) Pacientes tratadas con ablación-resección endometrial (n=173). Informada la paciente sobre la técnica que se les iba a realizar y de los posibles riesgos secundarios al procedimiento. También se les comunicó sobre los requisitos exigibles:

- Conveniencia de haber cumplido su deseo genésico.
- Posibilidad de que aparezcan o continúen con hemorragias cíclicas

normales o escasas.

- Posibilidad de recurrencia de la sintomatología.
- Posibilidad de embarazo.
- Posibilidad de amenorrea entre un 20 y un 65 % de los casos.

B) Pacientes tratadas mediante un DIU liberador de levonorgestrel (DIU-LNG, Mirena[®]) (n=120). Se les informó previamente de todos los posibles riesgos inherentes a la inserción de un DIU, además de los posibles efectos secundarios en los primeros meses del tratamiento, insistiendo en su carácter transitorio (sangrados intermenstruales, dolor abdominal leve, efectos hormonales)

Se define como éxito del tratamiento: normalización o disminución del sangrado menstrual percibido por la paciente, y/o el incremento de los niveles de hemoglobina y/o hematocrito y/o la no necesidad de tratamiento coadyuvante para el control del sangrado tras 12 meses desde el inicio del tratamiento.

3.4.2. PACIENTES POSTMENOPÁUSICAS

Se estudió a un total de 104 pacientes postmenopáusicas, entre las que se incluyen las mujeres con H.U.A. postmenopáusica (n=42), con o sin sospecha ecográfica de patología endo-miometrial y las pacientes asintomáticas que son remitidas exclusivamente por un hallazgo ecográfico (n=62).

En todas ellas, previo a la intervención se descartó patología maligna cervical y endometrial, mediante citología cervico-vaginal triple toma y biopsia dirigida durante la histeroscopia diagnóstica, u otras alteraciones locales mediante ecografía ginecológica.

Se considera que el tratamiento ha sido exitoso cuando se comprueba la ausencia de patología intracavitaria en los controles histeroscópicos realizados a los 6, 18, 42 y 60 meses tras la intervención.

3.5. METODOLOGÍA DEL TRATAMIENTO QUIRÚRGICO.

3.5.1. TÉCNICA DE POLIPECTOMÍA Y/O RESECCIÓN Y/O ABLACIÓN ENDOMETRIAL POR HISTEROSCOPIA

La técnica de resección y/o ablación endometrial se llevó a cabo en quirófano, con la paciente en posición ginecológica y bajo anestesia local, regional o general según las características de la enferma. En nuestro centro se utiliza un resectoscopio rígido de 250 x 4 mm con una óptica de 12º recubierto por una vaina externa que permite el retorno del medio expansor y otra interna para la irrigación y resección de la cavidad mediante asas-electrodos de corte-coagulación a las que se les transmite una energía monopolar a través de un generador eléctrico con intensidad de 100 w (energía corte). La fuente de luz fría se conecta al histeroscopio mediante cables ópticos, el medio expansor (glicina al 5 %) se regula a flujo continuo mediante una bomba de irrigación automática. Además se utilizan pinzas de Pozzi, histerómetro y tallos de Hegar hasta el número 10 para la dilatación cervical.

Una vez que la paciente está anestesiada y con el campo quirúrgico preparado, se procede a la dilatación del cérvix para permitir el paso del histeroscopio. El primer paso es realizar un reconocimiento general de la cavidad para posteriormente realizar la resección del endometrio de forma ordenada empezando por el fondo uterino, cara anterior, cara lateral, cara posterior y cara lateral. Una vez finalizada la resección se extraen los fragmentos para su análisis histológico, se revisa la cavidad y, se procede a la coagulación de la superficie con bola rodante.

3.5.2. PREPARACIÓN PREQUIRÚRGICA DEL ENDOMETRIO EN LA PACIENTE PERIMENOPÁUSICA.

Las probabilidades de éxito de la ablación endometrial aumentan si se realiza una cuidadosa preparación del medio donde se va a trabajar. Al crear una “menopausia artificial”, se evita la descamación ante la distensión de la

Pacientes y Métodos

cavidad, por lo que se facilita su visualización. Existen distintas alternativas de lograr este objetivo, tanto quirúrgicas (legrado) como farmacológicas. Lo más extendido en la práctica clínica habitual y lo usado en nuestro centro son los análogos de la GnRH trimestral.

3.5.3. TÉCNICA INSERCCIÓN DIU-LNG.

El DIU-LNG se insertó en la consulta, de manera ambulatoria durante la menstruación o en los 7 días siguientes, o en cualquier día del ciclo si es para reemplazar el dispositivo. Previamente se realiza un examen ginecológico completo, incluyendo exploración de mamas y descartando la posibilidad de gestación. En este reconocimiento se determina el tamaño y la posición uterina y en el caso de existir alguna infección genital se pospondrá la inserción hasta su curación. Con la paciente en posición ginecológica, tras la colocación del espéculo vaginal, se procede a la limpieza de cérvix y vagina con povidona yodada. Posteriormente se tracciona suavemente del labio superior del cérvix con pinzas de Pozzi para contrarrestar la fuerza de empuje de la inserción. A continuación, se desplaza la sonda a través de la cavidad uterina hasta el fondo para determinar la dirección del conducto cervical y la profundidad de la cavidad uterina. En caso de que el canal cervical sea demasiado estrecho, se recomienda dilatar y, por lo tanto, se debe plantear la posibilidad de analgesia o bloqueo paracervical. Tras la inserción se verifica la correcta colocación mediante ecografía. Puede ser que la paciente experimente dolor o mareo con la inserción; si no cede tras media hora en decúbito, se debe comprobar la correcta posición del dispositivo o, si no, proceder a su retirada.

3.6. METODOLOGÍA DEL SEGUIMIENTO POSTRATAMIENTO.

3.6.1. RESECCIÓN-ABLACIÓN ENDOMETRIAL

A todas las pacientes sometidas a una resección-ablación endometrial se les citó al mes de la cirugía para darles el resultado anatomopatológico y

Pacientes y Métodos

evaluar su estado general de salud. Posteriormente, y salvo que la paciente requiriera revisiones más frecuentes de forma individualizada, se les citó a los 6, 12, 42 y 60 meses de la cirugía y si la evolución fue satisfactoria se les dió el alta siguiendo sus controles ginecológicos habituales por el especialista del C.E.P. En cada revisión de las pacientes perimenopáusicas, se evaluó su estado general, el sangrado genital y la presencia o ausencia de dismenorrea y síntomas climatéricos mediante la anamnesis. En el caso de las postmenopáusicas, se interrogó sobre su estado general y la presencia o ausencia de sintomatología. Además, de forma global, se valoró la cavidad uterina mediante una histeroscopia diagnóstica, con toma de biopsia si estaba indicada o, si no fue posible, mediante ecografía transvaginal. En cualquier caso, el seguimiento fue siempre individualizado, por lo que el estudio se complementó con otras pruebas en las pacientes que lo requirieron.

3.6.2. DIU-LNG

A las pacientes a las que se les insertó un DIU-LNG, se les citó en 6 semanas con estudio ecográfico ginecológico para asegurar la correcta colocación del dispositivo y posteriormente, salvo incidencias, se les volvió a ver al año y si la evolución fue satisfactoria, se les dió el alta hospitalaria. En la consulta, se preguntó sobre la posible existencia de efectos secundarios al dispositivo así como sobre su patrón menstrual. Igualmente, se realizó una histeroscopia diagnóstica para evaluar la cavidad uterina y, si fue necesario, se procedió a su estudio mediante toma de biopsia. Si el perfil de la paciente lo requiriese, se realizó un estudio complementario con las pruebas pertinentes.

3.7. VARIABLES UTILIZADAS EN LA RECOGIDA DE DATOS.

3.7.1. PACIENTES PERIMENOPÁUSICAS.

ANTECEDENTES SOCIODEMOGRÁFICOS:

N.H.C.	
TELÉFONO	
FECHA DE NACIMIENTO	
ÍNDICE MASA CORPORAL	<20: BAJO PESO
	20-25: NORMOPESO
	26-30: SOBREPESO
	31-35: OBESIDAD I
	36-40: OBESIDAD II
	> 40: OBESIDAD III O MÓRBIDA
CONSUMO TABACO	NULO
	BAJO: 1-5 c/d
	MEDIO: 6-15 c/d
	ALTO: > 15c/d

ANTECEDENTES MÉDICO-QUIRÚRGICOS:

CANCER DE MAMA	SI
	NO
LEGRADO	SI
	NO
LIGADURA TUBÁRICA	SI
	NO
DM	SI
	NO
HTA	SI
	NO
ALTERACIONES TIROIDEAS	SI (HIPO/HIPERTIROIDISMO)
	NO
ALTERACIONES PSIQUIÁTRICAS	SI
	NO

ANTECEDENTES OBSTÉTRICOS:

GESTACIONES	
ABORTOS	
PARTOS VAGINALES	
CESÁREAS	
DESEO GENÉSICO	SI
	NO

ANTECEDENTES MENSTRUALES:

MENARQUIA	
DURACIÓN CICLO	21-35
	<21
	>35
DURACIÓN REGLA	< 3 DÍAS
	3-5 DÍAS
	> 5 DÍAS
CANTIDAD SUBJETIVA	ESCASA

Pacientes y Métodos

DISMENORREA	NORMAL	
	ABUNDANTE	
	SI	
	NO	

TRASTORNO MENSTRUAL:

FECHA INICIO TRATAMIENTO		
TIPO DE TRASTORNO	HIPERMENORREA	
	POLIMENORREA	
	HIPERPOLIMENORREA	
	METRORRAGIA	

ESTUDIO PREVIO AL TRATAMIENTO:

TESTES PRETENSÃO E PARAMENTOS:		
HEMOGLOBINA (gr/dl)		
HEMATOCRITO (%)		
ANEMIA	SI	
	NO	

ECOGRAFIA:

HTM	< 100 mm	
	> 100 mm	
PATOLOGÍA INTRACAVITARIA	NO	
	PÓLIPO	
	MIOMA SUBMUCOSO	
	MIXTO	

HISTEROSCOPIA DIAGNÓSTICA:

NO POSIBLE	SI	
	NO	
ENDOMETRIO PROLIFERATIVO	SI	
	NO	
ENDOMETRIO SECRETOR	SI	
	NO	
ENDOMETRIO HIPOTRÓFICO	SI	
	NO	
ENDOMETRIO ATRÓFICO	SI	
	NO	
PATOLOGÍA INTRACAVITARIA	NO	
	PÓLIPO	
	MIOMA	

BIOPSIA PREVIA DE ENDOMETRIO:

NO REPRESENTATIVA	SI	
	NO	
ENDOMETRIO PROLIFERATIVO	SI	
	NO	
ENDOMETRIO SECRETOR	SI	
	NO	
HIPERPLASIA ENDOMETRIAL	SI	
	NO	
ENDOMETRIO ATRÓFICO	SI	
	NO	
PATOLOGÍA INTRACAVITARIA	NO	
	PÓLIPO	
	MIOMA	

Pacientes y Métodos

TRATAMIENTOS PREVIOS:

NO TRATAMIENTO PREVIO	SI	
	NO	
GESTÁGENOS	SI	
	NO	
ANÁLOGOS GnRH	SI	
	NO	
LEGRADO	SI	
	NO	
TRANSFUSIÓN SANGRE	SI	
	NO	
TMX	SI	
	NO	

3.7.1.1. ABLACIÓN-RESECCIÓN ENDOMETRIAL.

FECHA DE CIRUGÍA		
PROCEDIMIENTO	RESECCIÓN-ABLACIÓN	
	ABLACIÓN TÉRMICA	
ANESTESIA	GENERAL	
	LOCORREGIONAL	
	LOCAL + SEDACIÓN	
PREPARACIÓN PREQUIRÚRGICA ENDOMETRIAL	BIEN	
	MAL	
	NS/NC	
TIEMPO QUIRÚRGICO (min)		
BALANCE DE GLICINA (cc)		
TIEMPO DE HOSPITALIZACIÓN (horas)		

COMPLICACIONES INTRAQUIRÚRGICAS

NO COMPLICACIONES	SI	
	NO	
SOBRECARGA DE LÍQUIDOS	SI	
	NO	
LACERACIÓN CÉRVIX	SI	
	NO	
PERFORACIÓN UTERINA	SI	
	NO	
INFECCIÓN	SI	
	NO	
HEMORRAGIA	SI	
	NO	
CEFALEA POSTPUNCIÓN	SI	
	NO	
COMORBILIDAD PREQUIRÚRGICA	SI	
	NO	
DÍAS POR COMORBILIDAD		

EVALUACIÓN DE TRATAMIENTO 6, 12, 42 Y 60 MESES:

ACUDE A CONSULTA	SI	
	NO	

Pacientes y Métodos

HISTEROSCOPIA DIAGNÓSTICA:	
POSIBLE	SI NO
ENDOMETRIO PROLIFERATIVO	SI NO
ENDOMETRIO SECRETOR	SI NO
ENDOMETRIO HIPOTRÓFICO	SI NO
ENDOMETRIO ATRÓFICO	SI NO
PATOLOGÍA INTRACAVITARIA	NO PÓLIPO MIOMA
PERCEPCIÓN SANGRADO	AMENORREA HIPOMENORREA EUMENORREA HIPERMENORREA METRORRAGIA
DOLOR ABDOMINAL	SI NO
SÍNTOMAS CLIMATÉRICOS	SI NO
HEMOGLOBINA (gr/dl)	
HEMATOCRITO (%)	

NECESIDAD DE OTRO TRATAMIENTO:

NO OTRO TRATAMIENTO	SI NO
GESTÁGENOS	SI NO
AINE'S	SI NO
ANÁLOGOS GnRH	SI NO
ABLACIÓN ENDOMETRIAL	SI NO
HISTERECTOMÍA	SI NO
DIU-LNG	SI NO
OTRO TRATAMIENTO	SI NO
FECHA INICIO TRATAMIENTO	
ÉXITO TRATAMIENTO COADYUVANTE	SI NO

COMPLICACIONES A LARGO PLAZO

NO COMPLICACIONES	SI NO
GESTACIÓN POSTABLACIÓN	SI NO
ADENOCARCINOMA DE ENDOMETRIO	SI NO
SÍNDROME DE	SI

Pacientes y Métodos

ESTERILIZACIÓN TUBÁRICA POSTABLACIÓN	NO
FECHA INICIO DE COMPLICACIÓN	
TRATAMIENTO DE COMPLICACIÓN	MÉDICO HISTERECTOMÍA
ÉXITO	SI NO

3.7.1.2. DIU-LNG.

FECHA INSERCCIÓN DIU	
NO COMPLICACIONES	SI NO
METRORRAGIA LEVE	SI NO
PERFORACIÓN UTERINA	SI NO
EXPULSIÓN	SI NO
DOLOR ABDOMINAL	SI NO
EFFECTOS HORMONALES	SI NO
INFECCIÓN	SI NO
EMBARAZO	SI NO
QUISTES FUNCIONALES	SI NO
RETIRADA DE DIU	SI NO
FECHA INICIO COMPLICACIÓN	

EVALUACIÓN DE TRATAMIENTO A LOS 12 MESES:

ACUDE A CONSULTA	SI NO
HISTEROSCOPIA DIAGNÓSTICA:	
NO POSIBLE	SI NO
ENDOMETRIO PROLIFERATIVO	SI NO
ENDOMETRIO SECRETOR	SI NO
ENDOMETRIO HIPOTRÓFICO	SI NO
ENDOMETRIO ATRÓFICO	SI NO
PATOLOGÍA INTRACAVITARIA	NO PÓLIPO MIOMA
PERCEPCIÓN SANGRADO	AMENORREA HIPOMENORREA EUMENORREA

Pacientes y Métodos

	HIPERMENORREA
	METRORRAGIA
DOLOR ABDOMINAL	SI
	NO
SÍNTOMAS CLIMATÉRICOS	SI
	NO
HEMOGLOBINA (gr/dl)	
HEMATOCRITO (%)	

NECESIDAD DE OTRO TRATAMIENTO

NO OTRO TRATAMIENTO	SI
	NO
GESTÁGENOS	SI
	NO
AINE'S	SI
	NO
ANÁLOGOS GnRH	SI
	NO
ABLACIÓN ENDOMETRIAL	SI
	NO
HISTERECTOMÍA	SI
	NO
REINSERCCIÓN DIU	SI
	NO
OTRO TRATAMIENTO	SI
	NO
FECHA INICIO TRATAMIENTO	
ÉXITO TRATAMIENTO	SI
COADYUVANTE	NO
TRATAMIENTO DE	MÉDICO
COMPLICACIÓN	HISTERECTOMÍA
ÉXITO	SI
	NO

3.7.2. PACIENTES POSTMENOPÁUSICAS.

ANTECEDENTES SOCIODEMOGRÁFICOS

N.H.C.	
TELÉFONO	
FECHA DE NACIMIENTO	
ÍNDICE MASA CORPORAL	<20: BAJO PESO
	20-25: NORMOPESO
	26-30: SOBREPESO
	31-35: OBESIDAD I
	36-40: OBESIDAD II
	> 40: OBESIDAD III O MÓRBIDA
CONSUMO TABACO	NULO
	BAJO: 1-5 c/d
	MEDIO: 6-15 c/d
	ALTO: > 15c/d

ANTECEDENTES MÉDICO-QUIRÚRGICOS:

CANCER DE MAMA	SI
	NO
LEGRADO	SI

Pacientes y Métodos

	NO	
LIGADURA TUBÁRICA	SI	
	NO	
DM	SI	
	NO	
HTA	SI	
	NO	

ANTECEDENTES OBSTÉTRICOS:

GESTACIONES	
ABORTOS	
PARTOS VAGINALES	
CESÁREAS	

ANTECEDENTES MENSTRUALES:

EDAD MENARQUIA	
EDAD MENOPAUSIA	

ESTUDIO PREVIO AL TRATAMIENTO:

METRORRAGIA	SI	
	NO	
HEMOGLOBINA (gr/dl)		
HEMATOCRITO(%)		
ANEMIA	SI	
	NO	

ECOGRAFÍA:

HTM	< 100 mm	
	> 100 mm	
PATOLOGÍA INTRACAVITARIA	NO	
	PÓLIPO	
	MIOMA SUBMUCOSO	
	MIXTO	

HISTEROSCOPIA DIAGNÓSTICA

NO POSIBLE	SI	
	NO	
ENDOMETRIO PROLIFERATIVO	SI	
	NO	
ENDOMETRIO SECRETOR	SI	
	NO	
ENGROSAMIENTO ENDOMETRIAL	SI	
	NO	
ENDOMETRIO ATRÓFICO	SI	
	NO	
PATOLOGÍA INTRACAVITARIA	NO	
	PÓLIPO	
	MIOMA	

BIOPSIA PREVIA DE ENDOMETRIO:

NO REPRESENTATIVA	SI	
	NO	
ENDOMETRIO PROLIFERATIVO	SI	
	NO	

Pacientes y Métodos

ENDOMETRIO SECRETOR	SI	
	NO	
HIPERPLASIA ENDOMETRIAL	SI	
	NO	
ENDOMETRIO ATRÓFICO	SI	
	NO	
PATOLOGÍA INTRACAVITARIA	NO	
	PÓLIPO	
	MIOMA	

TRATAMIENTOS PREVIOS:

NO TRATAMIENTO PREVIO	SI	
	NO	
LEGRADO	SI	
	NO	
TMX	SI	
	NO	
THS	SI	
	NO	

ABLACIÓN-RESECCIÓN ENDOMETRIAL:

ABLACIÓN RESECCIÓN ENDOMETRIAL:	
FECHA DE CIRUGÍA	
PROCEDIMIENTO	RESECCIÓN-ABLACIÓN
	R-A + POLIPECTOMÍA
	R-A + MIOMECTOMÍA
	ABLACIÓN TÉRMICA
ANESTESIA	GENERAL
	LOCORREGIONAL
	LOCAL + SEDACIÓN
TIEMPO QUIRÚRGICO (min)	
BALANCE DE GLICINA (cc)	
TIEMPO DE HOSPITALIZACIÓN (horas)	

COMPLICACIONES INTRAQUIRÚRGICAS

NO COMPLICACIONES	SI	
	NO	
SOBRECARGA DE LÍQUIDOS	SI	
	NO	
LACERACIÓN CÉRVIX	SI	
	NO	
PERFORACIÓN UTERINA	SI	
	NO	
INFECCIÓN	SI	
	NO	
HEMORRAGIA	SI	
	NO	
CEFALEA POSTPUNCIÓN	SI	
	NO	
COMORBILIDAD PREQUIRÚRGICA	SI	
	NO	
DÍAS POR COMORBILIDAD		

EVALUACIÓN DE TRATAMIENTO A LOS 6, 18, 42 Y 60 MESES:

ACUDE A CONSULTA	SI	
	NO	
HISTEROSCOPIA		

Pacientes y Métodos

DIAGNÓSTICA:	
POSIBLE	SI
	NO
ENDOMETRIO PROLIFERATIVO	SI
	NO
ENDOMETRIO SECRETOR	SI
	NO
ENDOMETRIO HIPOTRÓFICO	SI
	NO
ENDOMETRIO ATRÓFICO	SI
	NO
PATOLOGÍA INTRACAVITARIA	NO
	PÓLIPO
	MIOMA
PERCEPCIÓN SANGRADO	AMENORREA
	HIPOMENORREA
	EUMENORREA
	HIPERMENORREA
	METRORRAGIA
DOLOR ABDOMINAL	SI
	NO

NECESIDAD DE OTRO TRATAMIENTO:

NECESIDAD OTRO TRATAMIENTO	SI
	NO
ABLACIÓN ENDOMETRIAL	SI
	NO
HISTERECTOMÍA	SI
	NO
OTRO TRATAMIENTO	SI
	NO
FECHA INICIO TRATAMIENTO	
ÉXITO TRATAMIENTO COADYUVANTE	SI
	NO
TRATAMIENTO DE COMPLICACIÓN	MÉDICO
	HISTERECTOMÍA
ÉXITO	SI
	NO

COMPLICACIONES A LARGO PLAZO:

NO COMPLICACIONES	SI
	NO
SÍNDROME ESTERILIZACIÓN TUBÁRICA POSTABLACIÓN	SI
	NO
ADENOCARCINOMA DE ENDOMETRIO	SI
	NO
TRATAMIENTO DE COMPLICACIÓN	MÉDICO
	HISTERECTOMÍA
ÉXITO	SI
	NO

3.8. ENCUESTA DE GRADO DE SATISFACCIÓN CON EL TRATAMIENTO

Para evaluar el grado de satisfacción de la paciente con el tratamiento recibido y la aceptación del mismo, se contactó telefónicamente con cada una de ellas, de forma aleatoria, sin saber la respuesta que dicha paciente había presentado al tratamiento, y se les realizó una encuesta sencilla y reproducible, que consiste en tres preguntas directas, con tres opciones de respuesta: si, no, no sabe/no contesta.

- ¿Está satisfecha con el tratamiento recibido?
- ¿Considera aceptable el tratamiento recibido?
- ¿Recomendaría este tratamiento a otra persona?

3.9. FARMACOECONOMÍA

La definición de Farmacoeconomía podría ser la utilización provechosa de los medicamentos. Para el análisis comparativo de las distintas opciones terapéuticas en términos de costes y consecuencias, se realizó un estudio de coste-efectividad entre la resección-ablación endometrial y el DIU-LNG para el tratamiento de la H.U.A. perimenopáusica. Los datos económicos se obtuvieron de la lista de precios publicados por la Consejería de Sanidad en el Boletín Oficial de la Comunidad de Madrid número 215 del 10 de Septiembre de 2009³⁰⁵, de la gerencia del Hospital 12 de Octubre y del Instituto Nacional de Estadística³⁰⁶ y se expresaron en euros (€).

Se realizó un árbol de toma de decisiones de acuerdo con el protocolo de actuación para el manejo de la H.U.A. perimenopáusica descrito anteriormente y se evaluó el resultado a los 12 meses, determinando el éxito o fracaso con el porcentaje correspondiente de pacientes. En este último caso, se determinó si se realiza una HT o si la sintomatología se controló con tratamiento médico, asumiendo que se usan para ello, AINE'S, análogos de la GnRH y gestágenos.

Pacientes y Métodos

La EFECTIVIDAD se determinó, en el caso de este trabajo, como porcentaje de éxito del tratamiento, aunque lo más habitual en este tipo de estudios, sería usar los años de vida ajustados por calidad de vida.

EVALUACIÓN DE COSTES.

Para realizar la evaluación de costes tenidos en nuestros grupos de estudio se recogieron los siguientes:

- COSTES PRETRATAMIENTO: Los gastos sanitarios y farmacológicos previos a la primera visita hospitalaria, estos generalmente no se tienen en cuenta y se asumen iguales en ambos grupos de estudio o de tratamientos.
- COSTES SANITARIOS DIRECTOS: son aquellos derivados del gasto sanitario y farmacológico al realizar una determinada acción terapéutica, en nuestro caso en el grupo a (resección endometrial) y b (DIU levonorgestrel)
- COSTES POSTRATAMIENTO: son los derivados de los controles necesarios en cada caso hasta completar el seguimiento.
- COSTES INDIRECTOS: recogen los gastos derivados de la pérdida de producción a consecuencia de la enfermedad y visitas a otros especialistas. En nuestro estudio no se recogen estos datos aunque según Cole¹², la media anual de absentismo laboral por menorragia es de 25,2 días.
- COSTES POR FRACASO DEL TRATAMIENTO: son los derivados de tener que realizar otro tratamiento por fracaso del inicial o para paliar los efectos secundarios producidos.

En caso de fracaso del tratamiento, nosotros asumimos dos líneas de actuación:

- Realización de HT de forma directa.
- Control de sintomatología mediante tratamiento médico (incluye gestágenos, análogos de la GnRH y AINE'S)

Los efectos secundarios descritos son:

- Para la resección-ablación endometrial: la sobrecarga hídrica y la cefalea postpunción.
- En el grupo del DIU-LNG, la expulsión del dispositivo.

3.10. MÉTODO ESTADÍSTICO

Para el análisis estadístico se elaboró una base de datos en Excel y otra en Access para su posterior estudio mediante el programa estadístico SPSS 15. 0. En todos los casos se ha procedido al contraste bilateral de hipótesis para el cálculo de p , tomando como estadísticamente significativos los valores inferiores a 0,05.

VARIABLES CUANTITATIVAS:

Para determinar la relación entre dos variables cuantitativas, es decir, la comparación de medias, se realizó con el procedimiento T-TEST GROUPS del sistema SPSS que calcula el valor de t de Student. Cuando las variables no siguieron una distribución normal según la prueba de Kolgomorov-Smirnov, se analizaron con la prueba no paramétrica de Mann-Whitney.

VARIABLES CUALITATIVAS:

La relación entre las variables cualitativas categóricas se realizó con el procedimiento CROSSTAB del sistema SPSS, equivalente al modelo de regresión logística más sencillo que contiene una sola variable predictora. En dicho procedimiento se analiza una tabla de contingencia 2x2 y la significación de la asociación de variables se realiza con el test estadístico de Chi cuadrado, que es una prueba no paramétrica que mide la discrepancia entre una distribución observada y otra teórica (bondad de ajuste), indicando las diferencias existentes entre ambas, si las hubiera, son explicadas al azar en el contraste de hipótesis y que también se utiliza para probar la independencia de dos muestras entre sí, mediante la presentación de los datos en tablas de contingencia. La corrección de Yates se aplicó a la prueba de Chi cuadrado cuando la frecuencia de las observaciones en alguna de las celdas era menor a 10. Cuando las frecuencias esperadas eran menores de 5 se analizó con la prueba exacta de Fisher.

3.11. ABREVIATURAS.

- AAS: ácido acetil salicílico
- ACO: anticonceptivos orales combinados
- ACOG: Colegio Americano de Obstetricia y Ginecología
- ACVAs: años de vida ajustados por calidad
- AE: ablación endometrial
- AINE'S: antiinflamatorios no esteroideos.
- AMXP: Acetato de Medroxiprogesterona
- CEP: centro de especialidades
- cm: centímetros
- COX: ciclooxigenasa
- DDAVP: Desmopresina
- DIU: dispositivo intrauterino
- DIU-LNG: DIU liberador de levonorgestrel
- DM: diabetes mellitus
- EACA: Ácido Epsilon Aminocaproico
- ECA: ensayo clínico aleatorizado
- EE: etinil estradiol
- EEC: estrógenos equinos conjugados
- EIP: enfermedad inflamatoria pélvica
- ELA: ablación endometrial con láser
- ELLITT: Therapic Thermic Intrauterine Laser Endometrial
- FSH: hormona folículo-estimulante
- GHz: gigahertzios
- GnRH: hormona reguladora de la liberación de gonadotropinas
- gr: gramos
- gr/dl: gramos/decilitro
- Hb: hemoglobina
- HSC: histeroscopia

- HSG: histerosonografía
- HTA: hipertensión arterial
- HT: histerectomía
- HTM: histerometría
- Hto: hematocrito
- HUA: hemorragia uterina anormal
- HUD: hemorragia uterina disfuncional
- IMC: índice de Masa Corporal
- LH: hormona luteinizante
- LNG: levonorgestrel
- MEA: microwave endometrial ablation
- mmHg.: milímetros de mercurio
- mg: miligramos
- MHz: mega hercios
- mm: milímetros
- ml: mililitros
- NET: Noretisterona
- NICE: National Institute for health and Clinical Excellence
- nm: nanómetros
- NSE: nivel socioeconómico
- OCE: orificio cervical externo
- OCI: orificio cervical interno
- PBCA: pictoral blood loss assessment chart
- PCl_2 : prostaciclina I_2
- PGE_2 : prostaglandina E_2
- $\text{PGF}_{2\alpha}$: prostaglandina $\text{F}_{2\alpha}$
- PIB: producto interior bruto
- RAFEA: radiofrequency endometrial ablation
- RCT: transcervical rollerball endometrial ablation
- RE: resección endometrial

Pacientes y Métodos

- rpm: revoluciones por minuto
- ROCG: Royal College of Obstetrician and Gynecologist
- TCRE: resección endometrial transcervical
- TMX: Tamoxifeno
- THS: terapia hormonal sustitutiva
- TUI: Tomographic Ultrasound Imaging
- TXA₂: tromboxano A₂
- VCI: Volumen Contrast Imaging
- VO: vía oral
- VOCAL: Volumen Organ Computer Aided Analysis
- µgr: microgramos
- µm: micras

RESULTADOS

Resultados

4.1. ESTUDIO DESCRIPTIVO GLOBAL EN PACIENTES PERIMENOPÁUSICAS.

4.1.1. ANÁLISIS DE CARACTERÍSTICAS POBLACIONALES EN LAS PACIENTES PERIMENOPÁUSICAS SOMETIDAS A RESECCIÓN-ABLACIÓN ENDOMETRIAL.

El grupo de pacientes perimenopáusicas que son remitidas a nuestro centro por H.U.A. no controlable con tratamiento médico y que van a ser tratadas mediante una resección-ablación, presentaron una media de edad global de 45,31 años (D.S. 4,52).

Entre los antecedentes médico-quirúrgicos de nuestras pacientes, cabe destacar aquellos que pueden tener influencia en el resultado de la resección-ablación endometrial. Entre los mas destacados tenemos una incidencia de cancer de mama en el 2,3% de la población, de igual forma las pacientes presentaron antecedentes de trastornos hemorrágicos menstruales que precisaron de legrado uterino en el 42,2 % de casos. Y entre los antecedentes medicos reseñables destacó un 17,9 % de pacientes hipertensas y en 73,1 % hiperestrogenismos (Tablas XI y XII).

ANTECEDENTES QUIRÚRGICOS RELACIONADOS.

CANCER DE MAMA	2,3%	n= 4
LEGRADO	42,2 %	n= 73
LIGADURA TUBÁRICA	26,6 %	n= 46

Tabla XI: Antecedentes quirúrgicos resección-ablación endometrial.

ANTECEDENTES MÉDICOS RELACIONADOS.

DM	4,6 %	n= 8
HTA	17,9 %	n= 31
HIPERESTROGENISMO	73,1 %	n= 125
ALTERACIONES TIROIDEAS	8,1 %	n= 14
TRASTORNOS PSIQUIÁTRICOS	4,6 %	n= 8

Tabla XII: Antecedentes médicos resección-ablación endometrial.

Resultados

El hiperestrogenismo, situación en la que la conversión de androstendiona a estrona en la grasa periférica está incrementada, supone un estímulo estrogénico permanente sobre el endometrio de las pacientes y que, por tanto, empobrece el pronóstico de la cirugía. Se incluyeron a aquellas pacientes que presentan DM, HTA y /o sobrepeso y que en nuestra población represento el 73,1 % del total (n=125).

Respecto al IMC hay que señalar que en nuestro estudio la mayoría de las mujeres que presentaron un peso por encima del ideal para su talla, el sobrepeso supuso el 43,4 %, obesidad grado I el 15%, obesidad grado II el 3,5% y se observó obesidad mórbida en el 4,6% de los casos (Tabla XIII).

DISTRIBUCIÓN DEL ÍNDICE DE MASA CORPORAL.

IMC < 20: BAJO PESO	1,2%	n= 2	
IMC 20-25: NORMALIDAD	32,4%	n= 56	
IMC 26-30: SOBREPESO	43,4%	n= 75	GLOBAL SOBREPESO
IMC 31-35: OBESIDAD I	15%	n= 26	n= 115
IMC 36-40: OBESIDAD II	3,5%	n= 6	66,47%
IMC > 40: OBESIDAD MÓRBIDA	4,6%	n= 8	

Tabla XIII: Distribución IMC resección-ablación endometrial.

Entre los hábitos tóxicos relacionados, se investigó la presencia de tabaquismo entre la población a estudio por el estado de hipoestrogenismo que crea. El 73,7% (n= 126) de las pacientes no eran fumadoras, frente al 14,6% (n= 25) que se consideraron como grandes fumadoras (Tabla XIV).

HÁBITOS RELACIONADOS.

NO FUMADORAS	73,7 %	n= 126
< 10 cig/día	4,7 %	n= 8
10-20 cig/día	7 %	n= 12
> 20 cig/día	14,6 %	n= 25

Tabla XIV: Hábitos tóxicos relacionados resección-ablación endometrial.

Resultados

En el estudio de los antecedentes menstruales de las pacientes estudiadas, se recogió la edad de aparición de la menarquia, el patrón menstrual previo al inicio del trastorno y la presencia de dismenorrea habitual (Tabla XV).

ANTECEDENTES MENSTRUALES.

MENARQUIA	12 (D.S. 2,12) años	n= 173
DISMENORREA	9,8 %	n= 17

Tabla XV: Antecedentes menstruales resección-ablación endometrial.

La mayoría de las pacientes tienen ciclos regulares (28,9 días D.S. 0,41), con una duración dentro de la normalidad (40,1 %) (Figura 3) y con eumenorrea (33,5 %) o hipermenorrea (65,3 %) (Figura 4) según la percepción subjetiva de la mujer.

DURACIÓN DE LA REGLA.

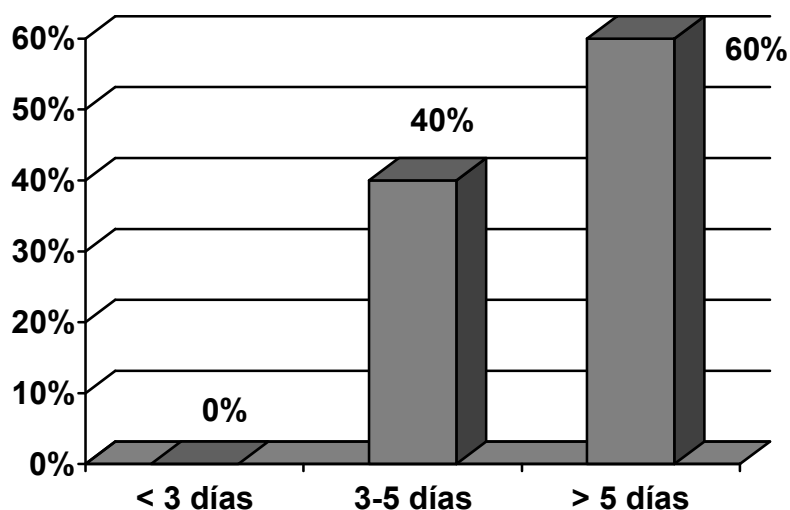


Figura 3: Duración regla resección-ablación endometrial.

PERCEPCIÓN SUBJETIVA.

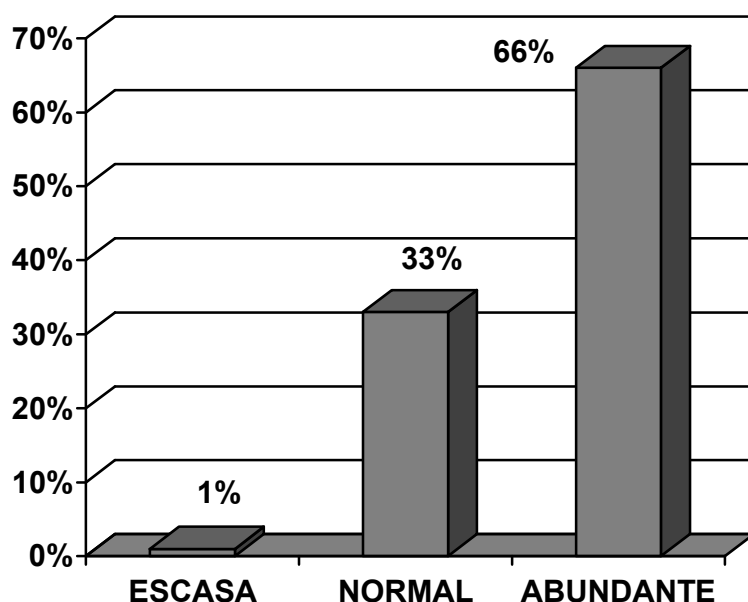


Figura 4: Cantidad subjetiva regla resección-ablación endometrial.

El análisis de las características obstétricas de la población a estudio arrojó los siguientes resultados. La media de gestaciones por pacientes es muy superior al de la media poblacional (2.68 DS1.12), lo que implica mayor riesgo de hipermenorrea por aumento del tamaño y del peso uterino (Tabla XVI).

ANTECEDENTES OBSTÉTRICOS.

GESTACIONES	2,68 (D.S. 1,12)	n= 173
ABORTOS	0,25 (D.S. 0,51)	n=173
PARTOS VAGINALES	2,11 (D.S. 0,96)	n=173
CESÁREAS	0,2 (D.S. 0,57)	n=173

Tabla XVI: Antecedentes obstétricos resección-ablación endometrial.

4.1.2. ANÁLISIS DE CARACTERÍSTICAS POBLACIONALES EN LAS PACIENTES PERIMENOPÁUSICAS TRATADAS CON DIU-LNG.

El grupo de pacientes perimenopáusicas con H.U.A. no controlable

Resultados

con tratamiento médico habitual y que se incluyeron en el grupo b (DIU LNG), presentaron una media de edad global de 41,69 años (D.S. 4,15). Entre los antecedentes médico-quirúrgicos, que pueden tener repercusión en su clínica de sangrado cabe destacar la presencia de al menos un legrado endometrial en el 26.7 % de las mismas (Tabla XVII).

ANTECEDENTES QUIRÚRGICOS RELACIONADOS.

LEGRADO	26,7 %	n= 32
LIGADURA TUBÁRICA	20 %	n= 24

Tabla XVII: Antecedentes quirúrgicos DIU-LNG.

ANTECEDENTES MÉDICOS RELACIONADOS.

DM	0 %	n= 0
HTA	5 %	n= 6
HIPERESTROGENISMO	68,3 %	n= 82
ALTERACIONES TIROIDEAS	8,3 %	n= 10
TRASTORNOS PSIQUIÁTRICOS	10 %	n= 12

Tabla XVIII: Antecedentes médicos DIU-LNG.

El hiperestrogenismo, como estímulo estrogénico permanente sobre el endometrio de las pacientes y que podría empobrecer el resultado del tratamiento, representó el 68,3 % del total (n=82). Se incluyeron a aquellas pacientes que presentaron DM, HTA y /o sobrepeso en nuestra población (Tabla XVIII).

La distribución del IMC en nuestras pacientes demostró que, la mayoría de las que presentaron un peso por encima del ideal para su talla, tenían sobrepeso en el 40 %, obesidad grado I el 13,3% y obesidad grado II el 6,7%. Ninguna de las pacientes dentro de este grupo de estudio presentó obesidad mórbida.

Resultados

DISTRIBUCIÓN DEL ÍNDICE DE MASA CORPORAL.

IMC < 20: BAJO PESO	8,3%	n= 10	
IMC 20-25: NORMALIDAD	31,7%	n= 38	
IMC 26-30: SOBREPESO	40%	n= 48	GLOBAL SOBREPESO
IMC 31-35: OBESIDAD I	13,3%	n= 16	n= 72
IMC 36-40: OBESIDAD II	6,7%	n= 8	60%
IMC > 40: OBESIDAD MÓRBIDA	0%	n= 0	

Tabla XIX: Distribución IMC DIU-LNG.

Entre los hábitos tóxicos relacionados, el tabaquismo por el estado de hipoestrogenismo que desencadena fue investigado. El 76,7% (n= 92) de las pacientes no fumaban, frente al 13,3% (n= 16) que fueron consideradas como grandes fumadoras (Tabla XX).

HÁBITOS RELACIONADOS.

NO FUMADORAS	76,7 %	n= 92
< 10 cig/día	3,3 %	n= 4
10-20 cig/día	6,7 %	n= 8
> 20 cig/día	13,3 %	n= 16

Tabla XX: Hábitos tóxicos relacionados DIU-LNG.

En el estudio de los antecedentes menstruales de las pacientes, se determinó la edad de aparición de la menarquia (Tabla XXI), el patrón menstrual previo al inicio del trastorno y la presencia o no de dismenorrea habitual.

ANTECEDENTES MENSTRUALES.

MENARQUIA	11,98 (D.S. 1,41) años	n= 120
DISMENORREA	14,2 %	n= 17

Tabla XXI: Antecedentes menstruales DIU-LNG.

Resultados

Las pacientes tenían ciclos regulares (26,7 días D.S. 1,33), con reglas de más de 5 días de duración (58,3 %) (Figura 5) y la percepción subjetiva que tienen de la pérdida menstrual fue de eumenorrea (22,5 %) o de hipermenorrea (70 %) (Figura 6).

DURACIÓN DE LA REGLA.

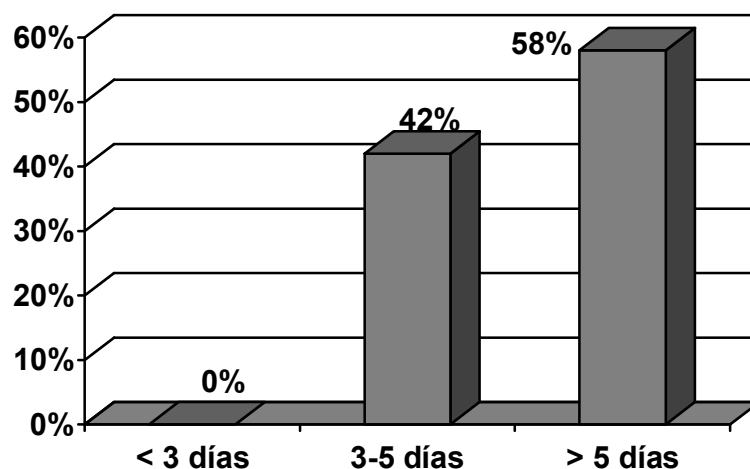


Figura 5: Duración regla DIU-LNG.

PERCEPCIÓN SUBJETIVA.

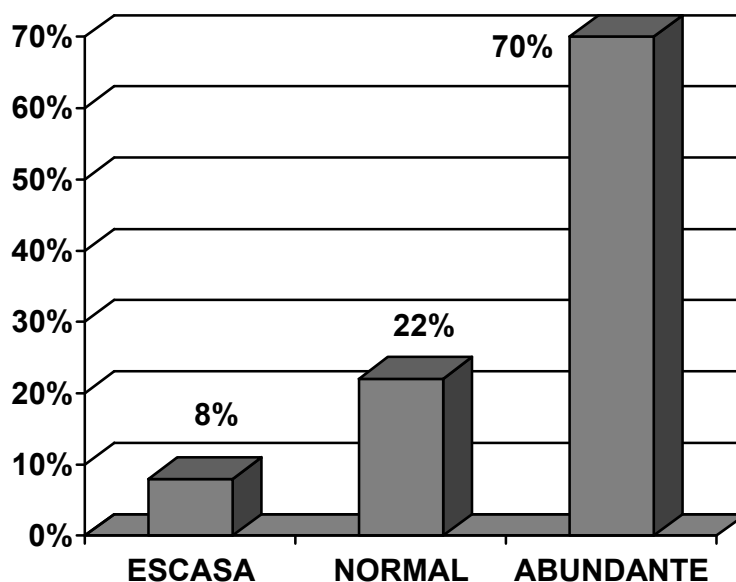


Figura 6: Cantidad subjetiva regla DIU-LNG.

Resultados

Las mujeres tratadas con DIU-LNG tienen una media de 2,34 gestaciones (D.S. 0,88), mientras que la media de partos vaginales es de 1,82 (D.S. 0,82) y de cesáreas 0,2 (D.S. 0,51) (Tabla XXII).

ANTECEDENTES OBSTÉTRICOS.

GESTACIONES	2,34 (D.S. 0,88)	n= 120
ABORTOS	0,3 (D.S. 0,49)	n=120
PARTOS VAGINALES	1,82 (D.S. 0,82)	n=120
CESÁREAS	0,2 (D.S. 0,51)	n=120

Tabla XXII: Antecedentes obstétricos DIU-LNG.

4.1.3. ANÁLISIS COMPARATIVO ENTRE AMBOS GRUPOS DE TRATAMIENTO EN LAS PACIENTES PERIMENOPÁUSICAS DE LAS CARACTERÍSTICAS POBLACIONALES.

Al realizar un análisis comparativo de las principales características poblacionales, anteriormente descritas, que pudieran influir en el volumen de pérdidas menstruales, no se observaron diferencias significativas entre las pacientes perimenopáusicas tratadas con resección-ablación endometrial y las que fueron tratadas mediante DIU-LNG. Únicamente, encontramos diferencias en la edad de aparición del trastorno, fueron más jóvenes en el grupo de DIU-LNG ($t= 6,95$; $p<0,001$); las tratadas mediante resección-ablación endometrial presentaron con mayor frecuencia como antecedente la realización de uno o varios legrados previos ($\chi^2 = 7,43$; $p< 0,05$) y entre los antecedentes obstétricos destacó de forma significativa la media del número de gestaciones ($t= 2,85$; $p< 0,05$)

Se resumen los resultados en la tabla XXIII:

Resultados

COMPARACIÓN CARACTERÍSTICAS POBLACIONALES.

	RESECCIÓN- ABLACIÓN	DIU-LNG	
EDAD APARICIÓN TRASTORNO	45,31 (D.S. 4,52)	41,69(D.S. 4,15)	t = 6,95 p< 0,001
LEGRADO UTERINO	42,2 % (n= 73)	26,7 % (n=32)	$\chi^2 = 7,43$ p< 0,05
HIPERESTROGENISMO	73,1 % (n= 125)	68,3 % (n= 82)	NO DIFERENCIAS p= 0,37
HIPOTIROIDISMO	8,1 % (n=14)	8,3 % (n= 10)	NO DIFERENCIAS p= 0,45
ALTERACIONES PSIQUIÁTRICAS	4,6 % (n= 8)	10 % (n= 12)	NO DIFERENCIAS p= 0,07
SOBREPESO	70,8 % (n= 121)	68,3 % (n= 82)	NO DIFERENCIAS p= 0,65
TABAQUISMO	26,3 % (n= 45)	23,3 % (n= 28)	NO DIFERENCIAS p= 0,56
DISMENORREA	9,8% (n=17)	14,2% (n=17)	NO DIFERENCIAS p= 0,16
PARIDAD	2,68 (D.S. 1,12)	2,34 (D.S. 0,88)	t = 2,85 p< 0,05
REGLA > 5 DÍAS	59,9 % (n= 103)	58,3% (n= 70)	NO DIFERENCIAS p= 0,79
PERCEPCIÓN ABUNDANTE	65,3 % (n=113)	70 %(n= 84)	NO DIFERENCIAS p= 0,4

Tabla XXIII: Comparación características poblacionales en pacientes perimenopáusicas.

4.1.4. ANÁLISIS DESCRIPTIVO Y COMPARACIÓN ENTRE AMBOS GRUPOS DE TRATAMIENTO EN RELACIÓN AL TIPO DE TRASTORNO MENSTRUAL Y A LOS HALLAZGOS PREQUIRÚRGICOS.

Las pacientes perimenopáusicas que fueron remitidas a la Unidad para estudio y tratamiento presentaron como forma clínica de H.U.D. más frecuente, en ambos grupos, una hipermenorrea (Tabla XXIV).

Resultados

TIPO DE TRASTORNO MENSTRUAL.

	RESECCIÓN-ABLACIÓN	DIU-LNG
HIPERMENORREA	54,9% (n= 95)	71,7 % (n= 86)
POLIMENORREA	2,3 % (n= 4)	1,7 % (n= 2)
HIPERPOLIMENORREA	13,9 % (n= 24)	13,3 % (n= 16)
METRORRAGIA	28,9 % (n= 50)	13,3 % (n= 16)

Tabla XXIV: Tipo de trastorno menstrual en perimenopáusicas.

El análisis de los tratamientos previos seguidos por las pacientes reveló que un 68,6% del total (n=201) habían recibido algún tipo de tratamiento médico previo durante un intervalo medio de 8,8 meses (D.S.12,1) en el grupo de resección-ablación y de 10 meses (D.S.4,75) en el grupo de DIU-LNG. A continuación se enumeran los distintos tratamientos utilizados (Tabla XXV).

TRATAMIENTOS MÉDICOS PREVIOS.

	RESECCIÓN-ABLACIÓN	DIU-LNG
GESTÁGENOS	61,8% (n= 107)	60 % (n= 72)
ANÁLOGOS GnRH	4,6 % (n= 8)	1,7 % (n= 2)
TRNSFUSIÓN SANGUÍNEA	2,3 % (n= 4)	1,7 % (n= 2)
TAMOXIFENO	3,5 % (n= 6)	0 % (n= 0)

Tabla XXV: Tratamientos médicos previos en pacientes perimenopáusicas.

El 41,9 % (n= 122) de las pacientes, de forma global, presentaban una anemia ferropénica de origen ginecológico previo a la cirugía y que persistía a pesar del tratamiento con hierro oral. La mayoría de las anemias no tuvieron repercusión hemodinámica por ser de origen crónico, aunque en seis casos fue necesaria una transfusión sanguínea para su corrección (Tabla XXV).

En la ecografía transvaginal, por una parte, se descartó patología ginecológica que contraindicase el procedimiento terapéutico y, por otra, se

Resultados

midió la histerometría, que en el 62,4% de las mujeres del grupo que fueron tratadas con resección-ablación endometrial fue menor de 10 cm, que es el valor límite para considerar apto este tratamiento. Las 65 pacientes (37,6%) restantes también se incluyeron en este grupo terapéutico por presentar valores cercanos al límite de la normalidad y tras descartarse la presencia de miomas gigantes o útero polimiomatoso. El 76,7% de las pacientes tratadas con DIU-LNG presentaron una HTM < 100 mm (n= 92) (Tabla XXVI).

ESTUDIO PREVIO A TRATAMIENTO.

	RESECCIÓN –ABLACIÓN	DIU-LNG	
ANEMIA	31,6% (n= 54)	56,7% (n=68)	$\chi^2 = 18,22$ $p < 0,001$
HTM < 100 mm	62,4% (n=108)	76,7% (n=92)	$\chi^2 = 6,630$ $p < 0,05$
HTM > 100 mm	37,6% (n=65)	23,3% (n=28)	$\chi^2 = 18,20$ $p < 0,001$

Tabla XXVI: Estudio previo al tratamiento en pacientes perimenopáusicas.

4.2. ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LA TÉCNICA TERAPEÚTICA Y COMPLICACIONES SECUNDARIAS A LA MISMA.

4.2.1. ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LA RESECCIÓN-ABLACIÓN ENDOMETRIAL. ANÁLISIS DEL PROCEDIMIENTO QUIRÚRGICO Y SUS COMPLICACIONES.

Del total de las 173 pacientes remitidas a nuestro centro hospitalario para control de la H.U.D. mediante técnicas quirúrgicas, en un 88,5% (n=153) se realizó una resección-ablación endometrial y en el resto (11,5%) una ablación térmica (Tabla XXVII).

Resultados

HISTEROSCOPIA QUIRÚRGICA.

PROCEDIMIENTO		
RESECCIÓN-ABLACIÓN	88,5%	n= 153
ABLACIÓN TÉRMICA	11,5%	n= 20

Tabla XXVII: Técnica quirúrgica resección-ablación endometrial.

La anestesia utilizada se individualiza por el Servicio de Anestesia y Reanimación del hospital en la consulta preanestésica, aunque de forma global, la anestesia regional es la más utilizada (44,5 %; n= 77) (Figura 7).

TIPO DE ANESTESIA.

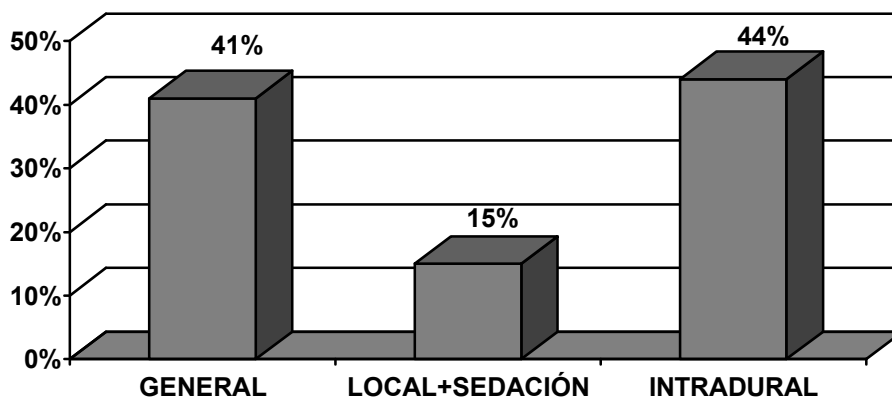


Figura 7: Anestesia resección-ablación endometrial.

El tiempo quirúrgico medio fue de 34,43 minutos (D.S.16,09), el balance de glicina de 259,4 cc (D.S.287,8) y el tiempo de estancia en el hospital fue menor de 24 horas en el 79,76% (n=138) de los casos, por lo que se ingreso fue en la unidad de cirugía mayor ambulatoria. De las 35 restantes en las que no fue posible este tipo de cirugía, 12 presentaron una patología de base que requirió la hospitalización previa para el control de la misma.

Para optimizar el resultado de la cirugía en el 100% de las pacientes se hizo tratamiento prequirúrgico con análogos de la GnRH. Sin embargo,

Resultados

según la valoración subjetiva del cirujano, en el 8,7% (n=15) de los casos, no se observaron efectos de este fármaco sobre el endometrio.

En el 90,2% (n=156) no se observaron complicaciones a corto-medio plazo. Durante el acto quirúrgico hubo 14 casos de sobrecarga de líquidos sin alteraciones electrolíticas y 4 de cefalea postpunción que se resolvieron mediante analgesia y reposo. (Figura 8).

COMPLICACIONES A CORTO-MEDIO PLAZO.

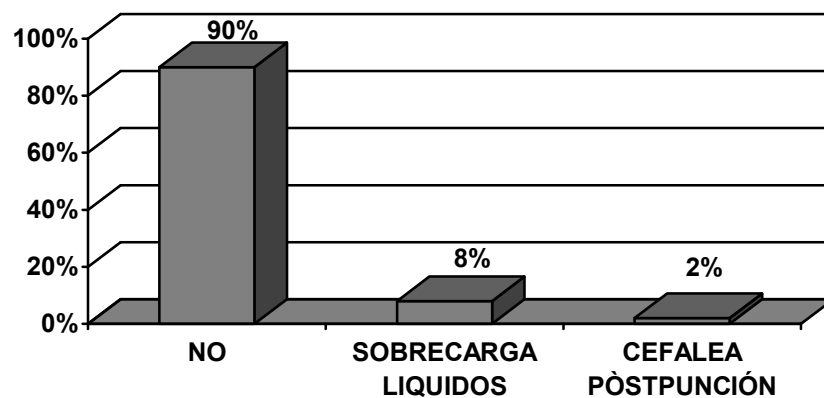


Figura 8: Complicaciones corto-medio plazo resección-ablación endometrial.

Por último, en relación a las complicaciones más graves a largo plazo, hubo que lamentar 2 síndromes de esterilización tubárica postablación (1,3% del total de pacientes), una en una mujer que previamente tenía una ligadura tubárica bilateral, y otra en una paciente con una salpinguectomía por una gestación ectópica en la que el hidrosálpinx aparece en esa trompa obliterada. A estas pacientes, se les realizó una histerectomía por dolor pélvico incapacitante. Entre las complicaciones menores a largo plazo hay que señalar 5 casos de dolor pélvico crónico que fue controlado con analgesia, salvo en una paciente en la que hubo que realizar una histerectomía y 2 casos en los que se diagnosticó una obliteración del cérvix sin repercusión clínica.

Resultados

4.2.2. ANÁLISIS DESCRIPTIVO DEL PROCEDIMIENTO CONSERVADOR Y SUS COMPLICACIONES.

Del total de las 293 pacientes remitidas a nuestro centro hospitalario para el control de la H.U.A. perimenopáusica rebelde a tratamiento médico oral, un 42,25 % (n=120) recibieron como primera opción terapéutica un dispositivo intrauterino liberador de levonorgestrel (DIU-LNG, Mirena[®]). En todas ellas la inserción se realizó en consulta, sin necesidad de anestesia y sin complicaciones durante el procedimiento.

El 66,7% de las pacientes presentó algún efecto secundario leve en los 12 primeros meses tras la inserción, aunque no se recogen casos de perforación uterina, infección ni de gestación.

COMPLICACIONES A CORTO-MEDIO PLAZO.

METRORRAGIA LEVE	55,9%	n= 57
DOLOR ABDOMINAL	22,5%	n= 23
EFFECTOS HORMONALES	13,7%	n= 14
QUISTE FUNCIONALES	33,3%	n= 34
PERFORACIÓN UTERINA	0%	n= 0
INFECCIÓN	0%	n= 0
GESTACIÓN	0%	n= 0
EXPULSIÓN	9,8%	n= 10

Tabla XXVIII: Complicaciones corto-medio plazo DIU-LNG.

La metrorragia leve descrita, que se presentó en el 55,9% de las pacientes desapareció, en la mayoría de los casos, entre los 3 y 6 primeros meses tras la inserción, aunque en 10 casos fue necesario retirar el dispositivo y en uno, incluso, se indicó una histerectomía.

Resultados

4.2.3. COMPARACIÓN ENTRE AMBOS GRUPOS DE COMPLICACIONES SECUNDARIAS A LA TÉCNICA TERAPEÚTICA.

Los dos tratamientos se pueden considerar seguros, ya que, en caso de la resección-ablación, la tasa de complicaciones inherentes a la técnica a corto-medio plazo es muy baja, del 9,8% (n=17) y en el caso del DIU-LNG, aunque el porcentaje de complicaciones es alto, del 56,7% (n=68), la mayoría son complicaciones menores y autolimitadas a 3-6 meses secundarias al efecto hormonal en el organismo. Aunque existen diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ($\chi^2 = 75,48$; $p < 0,001$), a favor de la resección-ablación endometrial, en cuanto a una tasa menor de complicaciones, en ambos grupos son de escasa trascendencia clínica; tan sólo se recoge una histerectomía en el grupo del DIU-LNG por persistencia del sangrado y tres en el grupo de la resección-ablación endometrial por dolor pélvico crónico a largo plazo.

4.3. ESTUDIO DESCRIPTIVO GLOBAL DE PACIENTES POSTMENOPÁUSICAS.

4.3.1. DESCRIPCIÓN DE CARACTERÍSTICAS POBLACIONALES GENERALES.

Las pacientes postmenopáusicas remitidas a nuestro centro presentaron una edad media de 61,25 años (D.S. 0,71). La edad de las pacientes que presentaron metrorragia postmenopáusica fue 58,43 años (D.S. 0,99) y 62,9 años (D.S. 1,15) en el caso de las pacientes asintomáticas que consultaron por una sospecha ecográfica de patología intracavitaria (Tabla XXIX).

Resultados

EDAD DE APARICIÓN DEL TRASTORNO.

MEDIA GLOBAL	61,25 (D.S. 0,71) años	n= 104
METRORRAGIA	58,43 (D.S. 0,99) años	n= 49
HALLAZGO ECO	62,9 (D.S. 1,15) años	n= 77

Tabla XXIX: Edad aparición trastorno postmenopáusicas.

Entre los antecedentes quirúrgicos, se señalan aquellos con una posible repercusión en la etiopatogenia de la patología por la que son remitidas o en los resultados del tratamiento posterior (Tabla XXX).

ANTECEDENTES QUIRÚRGICOS RELACIONADOS.

CANCER DE MAMA	27%	n= 28
LEGRADO POR METRORRAGIA	22%	n= 23

Tabla XXX: Antecedentes quirúrgicos postmenopáusicas.

Entre los antecedentes médicos que se asocian a hiperestrogenismo (DM, HTA, sobrepeso), suponen un estímulo estrogénico permanente sobre el endometrio, lo que favorece la hiperplasia endometrial, la formación de pólipos y, en cualquier caso, es un factor de riesgo para el desarrollo de un adenocarcinoma. El 89,5% (n=87) de nuestras pacientes presentan estas características.

HIPERESTROGENISMO.

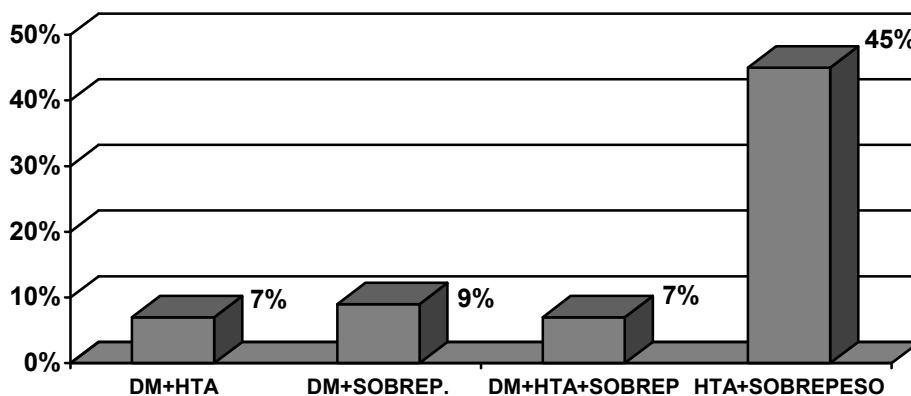


Figura 9: Hiperestrogenismo postmenopáusicas.

Resultados

En cuanto al sobrepeso, afecta de forma global al 89,5% (n= 87) de las pacientes, una prevalencia muy por encima del de la media poblacional. Si se analizan los resultados por grados de obesidad, la mayoría de ellas presenta un sobrepeso (35%) u obesidad grado I (34%) (Tabla XXXI).

ÍNDICE DE MASA CORPORAL

IMC < 20	1%	n= 1	
IMC 20-25	9%	n= 9	
IMC 26-30: SOBREPESO	35%	n= 34	GLOBAL SOBREPESO
IMC 31-35: OBESIDAD I	34%	n= 33	
IMC 36-40: OBESIDAD II	11,5 %	n= 11	89,5%
IMC > 40: OBESIDAD III	9,5%	n= 9	

Tabla XXXI: IMC postmenopáusicas.

El 95% (n= 99) de las pacientes no fuman, por lo que no están influenciadas por el hipoestrogenismo creado por este hábito tóxico (Tabla XXXII).

HÁBITOS RELACIONADOS.

NO FUMADORAS	95%	n= 99
< 10 cig /día	2%	n= 2
10-20 cig /día	1%	n= 1
> 20 cig / día	2%	n= 2

Tabla XXXII: Hábitos tóxicos relacionados postmenopáusicas.

La edad media de la menarquia es de 12,96 años (D.S. 0,2) y la de la menopausia es de 50 años (D.S. 0,45) (Tabla XXXIII).

Resultados

ANTECEDENTES MENSTRUALES.

MENARQUIA	12,96 (D.S 0,2) años	n= 83
MENOPAUSIA	50 (D.S. 0,45) años	n= 86

Tabla XXXIII: Antecedentes menstruales postmenopáusicas.

La media de partos vaginales es de 2,65 (D.S. 0,15), un valor muy por encima de la media general y que implica una multiparidad relacionada con un mayor tamaño uterino.

4.3.2. ANÁLISIS DESCRIPTIVO DEL TRASTORNO CLÍNICO Y ESTUDIO PREQUIRÚRGICO.

Del total de pacientes postmenopausicas estudiadas un 30% (n=32) presentaron una H.U.A. postmenopáusica, un 9,5% (n=10) presentaron una H.U.A. asociada a una sospecha ecográfica de patología intracavitaria y un 60,5% (n=62) por un hallazgo ecográfico (Figura 10).

MOTIVO DE CONSULTA.

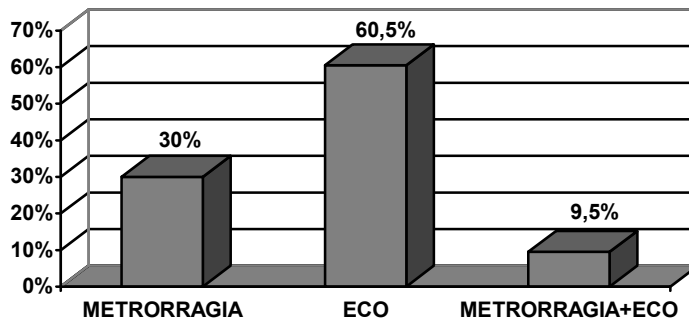


Figura 10: Motivo de consulta postmenopáusicas.

Entre los tratamientos previos que la paciente ha recibido, son de especial importancia el tamoxifeno, recibido en un 31% (n=32) de los casos, y con una duración media de 64,83 meses (D.S. 9,02), que corresponde aproximadamente a la proporción de pacientes diagnosticadas de cáncer de mama, y la THS, recibida en el 17,5% (n= 18) con una media de 78,13

Resultados

meses (D.S. 19,18) (Tabla XXXIV).

TRATAMIENTOS MÉDICO-QUIRÚRGICOS PREVIOS.

LEGRADO	22%	n= 23	1,13 (D.S. 0,06)
TAMOXIFENO	31%	n= 32	64,83 (D.S. 9,02) meses
THS	17,5%	n= 18	78,13 (D.S. 19,18) meses

Tabla XXXIV: Tratamientos médicos-quirúrgicos postmenopáusicas.

4.3.3. ANÁLISIS DESCRIPTIVO DEL PROCEDIMIENTO QUIRÚRGICO Y SUS COMPLICACIONES.

Las pacientes postmenopáusicas no reciben tratamiento prequirúrgico, ya que su endometrio ya es atrófico, y la técnica realizada en todos los casos aparte de la polipectomía se realizó una resección endometrial como tratamiento preventivo de la recidiva de la patología asociada.

El tipo de anestesia utilizada en la mayoría fue una anestesia regional (75%) (Figura 11).

TIPO DE ANESTESIA.

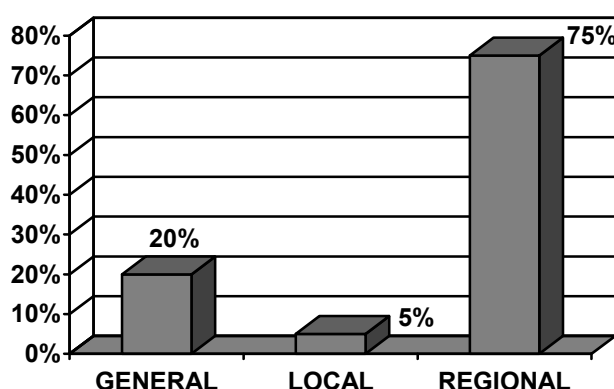


Figura 11: Tipo de anestesia postmenopáusicas.

El tiempo quirúrgico medio fue de 28,33 minutos (D.S. 1,53) y el balance de glicina de 267,15 cc (D.S 22,69). La estancia hospitalaria media

Resultados

fue de 37,04 horas (D.S. 4,45).

En el 90% (n= 94) de la población no hubo que lamentar complicaciones a corto-medio plazo. En un 2% (n=2) se produjo una laceración de cérvix durante el acto quirúrgico, en otro 2% (n=2) una perforación uterina, tratada de forma conservadora y también en otro 2% (n=2) una sobrecarga de líquidos sin alteraciones electrolíticas. Otras complicaciones fueron: 1% (n=1) infección en forma de endometritis aguda, 1% (n=1) hemorragia transitoria y 3% (n=3) cefalea postpunción (Tabla XXXV).

COMPLICACIONES A CORTO-MEDIO PLAZO.

NO	90%	n= 94
SOBRECARGA DE LÍQUIDOS	2%	n= 2
LACERACIÓN CX	2%	n= 2
PERFORACIÓN UTERINA	2%	n= 2
INFECCIÓN	1%	n= 1
HEMORRAGIA	1%	n= 1
CEFALEA POSTPUNCIÓN	3%	n= 3

Tabla XXXV: Complicaciones corto-medio plazo postmenopáusicas.

Del total de pacientes postmenopáusicas, se realizaron 4 HT, 2 por diagnóstico posterior de un adenocarcinoma de endometrio, otra por patología de suelo pelviano y la presencia de un pólipo endometrial con actividad proliferativa y, la cuarta, por una neoformación ovárica.

Resultados

4.4. ANÁLISIS COMPARATIVO DE EFECTIVIDAD DE LA RESECCIÓN-ABLACIÓN ENDOMETRIAL Y DEL DIU-LNG EN EL TRATAMIENTO DE LA H.U.A. PERIMENOPÁUSICA.

4.4.1. ANÁLISIS SEGÚN LA PERCEPCIÓN SUBJETIVA DE LA PACIENTE DE SUS PÉRDIDAS MENSTRUALES PREVIO Y POSTERIOR AL TRATAMIENTO.

En el seguimiento de cada uno de los grupos de estudio (resección endometrial versus DIU LNG) se pierden 20 pacientes que no acudieron a los controles en la visita de los 12 meses. En cada uno de las consultas, a la paciente se le pregunta sobre la apreciación de sus pérdidas menstruales y la diferencia que encuentra respecto a las que tenía previamente a la intervención. En el análisis global, la tasa de éxitos es muy superior a los fracasos en todas las revisiones postquirúrgicas (6, 12, 42 y 60 meses) (Tabla XXXVI).

EFICACIA GLOBAL DEL TRATAMIENTO EN PERIMENOPÁUSICAS A CORTO, MEDIO Y LARGO PLAZO.

	ÉXITO	FRACASO
6 MESES	85,3% (n= 147)	14,7% (n= 26)
12 MESES	88,2% (n= 135)	11,8% (n= 18)
42 MESES	84% (n= 116)	16% (n= 22)
60 MESES	93% (n= 120)	7% (n= 10)

Tabla XXXVI: Eficacia global resección-ablación en perimenopáusicas.

El análisis parcial de las distintas formas de sangrado en cada una de las revisiones, muestra los resultados que se detallan en la Tablas XXXVII-XL.

Resultados

RESULTADOS A LOS 6 MESES.

ÉXITO		FRACASO	
AMENORREA	30% (n= 52)	HIPERMENORREA	11,3% (n= 19)
HIPOMENORREA	36,8% (n= 64)	METRORRAGIA	3,7% (n= 6)
EUMENORREA	18,2% (n= 32)		

Tabla XXXVII: Eficacia 6 meses resección-ablación en perimenopáusicas.

RESULTADOS A LOS 12 MESES.

ÉXITO		FRACASO	
AMENORREA	23,5% (n= 36)	HIPERMENORREA	2,6% (n= 4)
HIPOMENORREA	43,8% (n= 67)	METRORRAGIA	9,2% (n= 14)
EUMENORREA	20,9% (n= 32)		

Tabla XXXVIII: Eficacia 12 meses resección-ablación en perimenopáusicas.

RESULTADOS A LOS 42 MESES.

ÉXITO		FRACASO	
AMENORREA	44,7% (n= 62)	HIPERMENORREA	7,2% (n= 10)
HIPOMENORREA	23,4% (n= 32)	METRORRAGIA	8,3% (n= 11)
EUMENORREA	16,8% (n= 23)		

Tabla XXXIX: Eficacia 42 meses resección-ablación en perimenopáusicas.

RESULTADOS A LOS 60 MESES.

ÉXITO		FRACASO	
AMENORREA	72,4% (n= 94)	HIPERMENORREA	3,2% (n= 5)
HIPOMENORREA	12,6% (n= 16)	METRORRAGIA	3,6% (n= 5)
EUMENORREA	8,1% (n= 10)		

Tabla XL: Eficacia 60 meses resección-ablación en perimenopáusicas.

La proporción de pacientes que se mantienen en una amenorrea

Resultados

permanente desde la cirugía se incrementa a partir de los 12 meses postcirugía hasta superar más del doble de la proporción inicial a los 60 meses (Tabla XL y Figura 12)). El 15% (n=24) de las pacientes presentan, a los 12 meses, una sintomatología climatérica que podría hacernos sospechar en una menopausia natural.

AMENORREA.

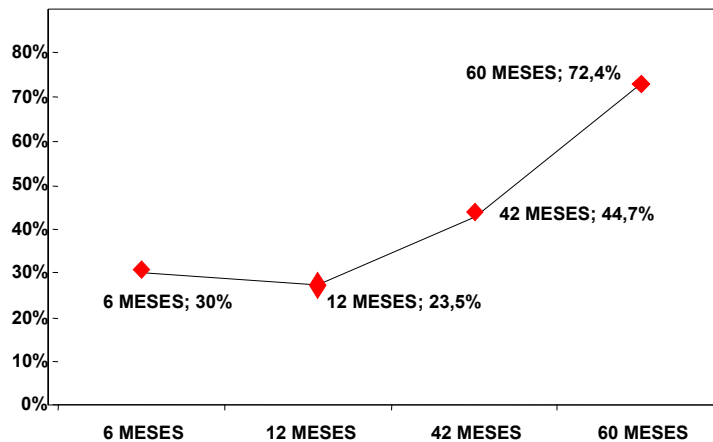


Figura 12: Evolución amenorrea resección-ablación endometrial.

En cambio, la proporción de hipomenorrea y eumenorrea disminuyen con el paso del tiempo, en favor de pacientes con amenorrea. (Figuras 13 y 14).

HIPOMENORREA.

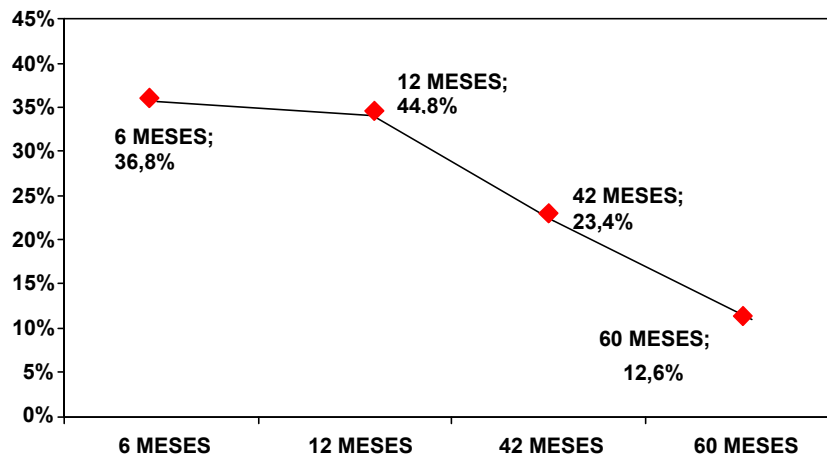


Figura 13: Evolución hipomenorrea resección-ablación endometrial.

EUMENORREA.

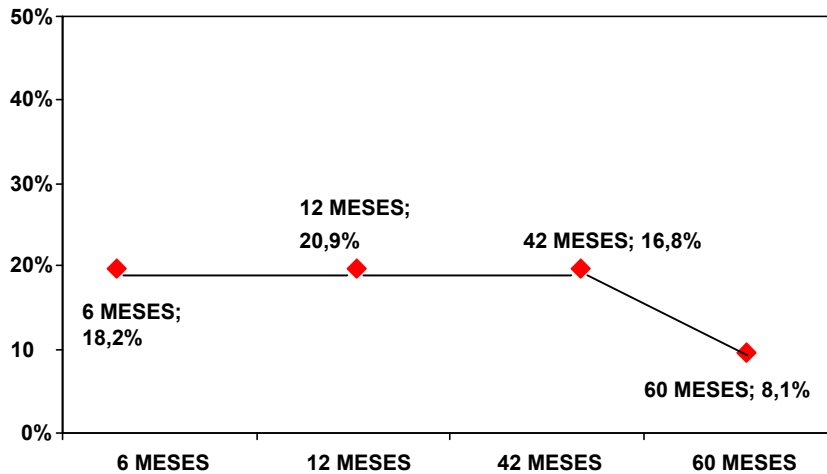


Figura 14: Evolución eumenorrea resección-ablación endometrial.

La proporción de hipermenorreas y metrorragias se mantiene bastante constante en el tiempo, en torno a un 7-26% con pico de incidencia máximo a los 12 meses.

En la evaluación a los 12 meses, el 21% (n=32) de las pacientes refieren una dismenorrea que normalmente cede con la toma de antiinflamatorios pero que en una ocasión es causa de una histerectomía por sus características incapacitantes.

La eficacia global del DIU-LNG a los 12 meses en el total de pacientes que acuden a la revisión se muestra en la Figura 15.

EFICACIA GLOBAL DEL TRATAMIENTO A LOS 12 MESES.

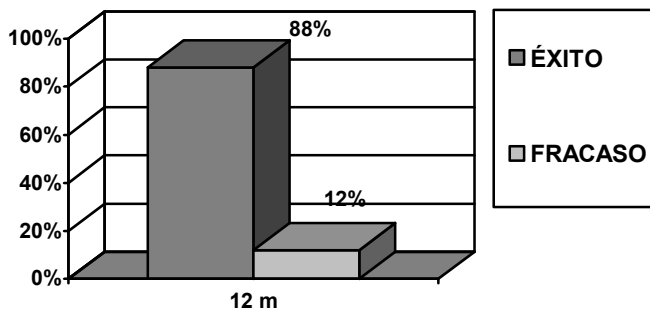


Figura 15: Eficacia global DIU-LNG perimenopáusicas.

Resultados

El análisis parcial de las distintas formas de sangrado, muestra los siguientes resultados (Tabla XLI).

RESULTADOS A LOS 12 MESES. SANGRADO UTERINO.

ÉXITO		FRACASO	
AMENORREA	6% (n=6)	HIPERMENORREA	0% (n=0)
HIPOMENORREA	62% (n=62)	METRORRAGIA	12% (n=12)
EUMENORREA	20% (n=20)		

Tabla XLI: Eficacia global DIU-LNG perimenopáusicas.

El 14% (n=14) de las pacientes refieren una dismenorrea que normalmente responde al tratamiento médico, aunque en cuatro pacientes fue necesario retirar el dispositivo. Sólo el 1% (n=1) señaló que tenía sintomatología climatérica en la entrevista clínica.

Cuando se compara la eficacia de ambos tratamientos en cuanto a la percepción subjetiva del sangrado menstrual a medio plazo, no existen diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ($p = 0,95$) (Tabla XLII).

COMPARACIÓN EFICACIA GLOBAL TRATAMIENTO H.U.A. PERIMENOPAÚSICA.

RESECCIÓN- ABLACIÓN	ÉXITO: 88,2% (n=135)	p = 0,95
	FRACASO: 11,8% (n=18)	
DIU-LNG	ÉXITO: 88% (n=88)	
	FRACASO: 12% (n=12)	

Tabla XLII: Comparación eficacia global tratamiento H.U.A. perimenopáusicas. Percepción subjetiva del sangrado

Resultados

4.4.2. ANÁLISIS SEGÚN EL INCREMENTO DE LOS NIVELES PLASMÁTICOS DE HEMOGLOBINA Y DE HEMATOCRITO TRAS EL TRATAMIENTO.

Cuando evaluamos la efectividad del tratamiento para la H.U.A. perimenopáusica de forma objetiva, realizamos una determinación del incremento de los niveles plasmáticos de hemoglobina y hematocrito en las pacientes tratadas, independientemente de la presencia de anemia ferropénica o no en la primera determinación. Se toman como referencia la diferencia obtenida entre los parámetros analíticos de la primera visita y de la analítica realizada en el control de los 12 meses tras la resección-ablación endometrial o de la inserción del DIU-LNG.

MEDIA DE INCREMENTO VALORES DE HEMOGLOBINA Y HEMATOCRITO A 12 MESES.

R-A ENDOMETRIAL	DIU-LNG	
Hb (gr/dl): 1,25 D.S.: 1,43	Hb (gr/dl): 1,48 D.S.: 1,01	p< 0,05
Hto (%): 2,86 D.S.: 3,58	Hto (%): 3,92 D.S.: 2,93	p< 0,01

Tabla XLIII: Comparación eficacia global tratamiento H.U.A. perimenopáusicas. Incremento parámetros analíticos

Al comparar el resultados entre ambos tratamientos, se realiza una prueba de Kolmogorov-Smirnov que determina la no distribución normal de las variables por lo que se analiza mediante pruebas no paramétricas (prueba de Mann-Whitney) que encuentra diferencias estadísticamente significativas, tanto en el incremento de los valores de la hemoglobina ($p<0,05$) como de hematocrito ($p< 0,01$) a favor del DIU-LNG, esto es, las pacientes de este subgrupo presenta una mayor recuperación de los parámetros analíticos tras 12 meses desde el inicio del tratamiento. (Tabla XLII)

Resultados

4.4.3. ANÁLISIS SEGÚN LA NECESIDAD DE TRATAMIENTO COADYUVANTE PARA EL CONTROL DE LA MENORRAGIA.

La necesidad de otro tratamiento para el control de la menorragia se considera un fracaso del tratamiento inicial, mientras que si no es necesario se considera un éxito. La necesidad de tratamientos coadyuvantes se individualiza con cada paciente en las distintas visitas de control posteriores al tratamiento inicial.

En la pacientes con H.U.A. perimenopáusica tratadas mediante resección-ablación endometrial, el 78.6% (n=121) no precisan otro tratamiento para el control de la sintomatología, mientras que el 21,4 % (n=33) precisan de uno coadyuvante. (Tabla XLIV)

RESECCIÓN ABLACIÓN ENDOMETRIAL.

ÉXITO TOTAL	78,6%	n=121
FRACASO TOTAL	21,4%	n=33
GESTÁGENOS	17%	n=26
ANÁLOGOS GnRH	1,3%	n=2
LEGRADO	1,5%	n=1
HISTERECTOMÍA	4,5%	n=7
AINE'S	9,2%	n=14
MIRENA	3,9%	n=8

Tabla XLIV: Necesidad de tratamiento coadyuvante resección-ablación perimenopáusicas.

En el grupo de las pacientes tratadas mediante un DIU-LNG, el 84% (n=84) no requieren ningún otro tratamiento para el control de la sintomatología, mientras que el 16% (n=16) precisan de otra intervención terapéutica (Tabal XLV).

Resultados

DIU-LEVONOGESTREL.

ÉXITO TOTAL	84%	n=84
FRACASO TOTAL	16%	n=16
GESTÁGENOS	6%	n=6
GESTÁGENOS+ANÁLOGOS	2,5%	n=3
GESTÁGENOS+ANÁLOGOS+HT	0,83%	n=1
EXPULSIÓN/RECAMBIO	10%	n=10
AINE'S POR DOLOR	6%	n=6
RETIRADAPOR INTOLERANCIA	12%	n=12

Tabla XLV: Necesidad de tratamiento coadyuvante DIU-LNG perimenopáusicas.

Al comparar ambos grupos no existen diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en cuanto a la necesidad de otros tratamientos para el control de la sintomatología; ($p=0,28$) (Tabla XLVI).

COMPARACIÓN NECESIDAD TRATAMIENTO COADYUVANTE.

R-A endometrial	ÉXITO: 78,6% (n=121)	
	FRACASO: 21,4% (n=33)	
DIU-LNG	ÉXITO: 84% (n=84)	P = 0,28
	FRACASO: 16% (n=16)	

Tabla XLVI: Comparación necesidad de tratamiento coadyuvante perimenopáusicas.

4.5. ANÁLISIS DE EFECTIVIDAD DE LA RESECCIÓN-ABLACIÓN ENDOMETRIAL COMO TRATAMIENTO Y PROFILAXIS DEL PÓLIPO ENDOMETRIAL EN LA PACIENTE POSTMENOPÁUSICA.

La presencia o sospecha de un pólipo endometrial en una paciente postmenopáusica obliga a un estudio anatomopatológico del mismo para descartar malignidad. La polipectomía por histeroscopia es el tratamiento de elección ya que permite reseca el pólipo, visualizar toda la cavidad uterina y

Resultados

tomar nuevas muestras si es preciso. Además, si se realiza una resección-ablación endometrial las posibilidades de recidiva de la patología endometrial se deberían reducir al máximo. De hecho, en nuestro estudio, se considera éxito del tratamiento a la ausencia de recidiva de pólipo endometrial en los controles histeroscópicos posteriores realizados.

EFICACIA GLOBAL DE LA RESECCIÓN-ABLACIÓN ENDOMETRIAL EN PACIENTES POSMENOPÁUSICAS.

6 MESES	18 MESES	42 MESES	60 MESES
ÉXITO: 84% (n=87)	ÉXITO: 88% (n=92)	ÉXITO: 92% (n=96)	ÉXITO: 95% (n=99)
FRACASO: 16% (n=17)	FRACASO: 12% (n=12)	FRACASO: 8% (n=8)	FRACASO: 5% (n=5)

Tabla XLVII: Eficacia global postmenopáusicas.

La diferencia entre éxito y fracaso en todas las revisiones es muy superior a favor de un éxito del tratamiento, esto es, la mayoría de las pacientes no presentan recidiva del pólipo endometrial (Tabla XLVII).

Al realizar el análisis teniendo en función de determinados factores que influyen negativamente en el pronóstico del tratamiento, como el tratamiento con tamoxifeno, la tasa de éxito es muy superior a la de fracaso en todas las revisiones, si bien no encontramos diferencias estadísticamente significativas entre el subgrupo de tratamiento con TMX frente al subgrupo de no tratamiento con TMX ($p=0,26$) aunque la muestra es pequeña y la potencia del análisis estadístico se reduce (Tabla XLVIII).

Resultados

ANÁLISIS INFLUENCIA TMX EN EFICACIA DE TRATAMIENTO.

	6 MESES	18 MESES	42 MESES	60 MESES	
NO TMX	ÉXITO: 87% (n=63)	ÉXITO: 91% (n=66)	ÉXITO: 96% (n=69)	ÉXITO: 96% (n=69)	p=0,29
	FRACASO: 13% (n=9)	FRACASO: 9% (n=6)	FRACASO: 4% (n=3)	FRACASO: 4% (n=3)	p=0,21
TMX	ÉXITO: 80% (n=26)	ÉXITO: 83% (n=27)	ÉXITO: 83% (n=27)	ÉXITO: 93% (n=30)	p=0,21
	FRACASO: 20% (n=6)	FRACASO: 17% (n=5)	FRACASO: 17% (n=5)	FRACASO: 7% (n=2)	p=0,48

Tabla XLVIII: Análisis influencia TMX en eficacia del tratamiento postmenopáusicas.

4.6. GRADO DE SATISFACCIÓN CON EL TRATAMIENTO EN PACIENTES PERIMENOPÁUSICAS.

A todas las pacientes, independientemente del tratamiento recibido y del resultado del mismo, se les realizó una encuesta telefónica reproducible para determinar el grado de satisfacción con el tratamiento, su aceptabilidad y si recomendarían ese tratamiento a otra persona

COMPARACIÓN GRADO DE SATISFACCIÓN Y ACEPTABILIDAD.

	RESECCIÓN	DIU-LNG	
GRADO DE SATISFACCIÓN	SI: 80% (n=131)	SI: 71% (n=85)	NO SIGNIFICATIVO p= 0,34
	NO: 15% (n=25)	NO: 18% (n=22)	
	NS/NC: 5% (n=8)	NS/NC: 11% (n=13)	
ACEPTABILIDAD	SI: 70% (n=115)	SI: 65% (n=77)	NO SIGNIFICATIVO p= 0,58
	NO: 20% (n=33)	NO: 22% (n=26)	
	NS/NC: 10% (n=16)	NS/NC: 14% (n=16)	
RECOMENDACIÓN A OTRA PACIENTE	SI: 71% (n=116)	SI: 71% (n=85)	NO SIGNIFICATIVO p= 0,88
	NO: 14% (n=23)	NO: 14% (n=16)	
	NS/NC: 13% (n=21)	NS/NC: 12% (n=16)	

Tabla XLIX: Comparación grado de satisfacción y aceptabilidad perimenopáusicas.

Resultados

En los tres ítems, las diferencias entre una respuesta positivas respecto a una negativa son estadísticamente significativas tanto en el grado de satisfacción ($\chi^2 = 129,8$; $p < 0,001$), aceptabilidad ($\chi^2 = 78,7$; $p < 0,001$), como recomendación a otra paciente ($\chi^2 = 82$; $p < 0,001$), sin embargo, no se observan diferencias significativas en los resultados entre los dos grupos de tratamiento en ninguno de los tres ítems (Tabla XLIX).

4.7. GRADO DE SATISFACCIÓN CON EL TRATAMIENTO EN PACIENTES POSTMENOPÁUSICAS.

Entre las pacientes posmenopáusicas, el porcentaje de pacientes que consideran aceptable el tratamiento y están satisfechas con él, supera ampliamente a las que responden de forma negativa. Así mismo, la mayoría de las pacientes recomendarían este tratamiento a otra persona (Tabla L).

COMPARACIÓN GRADO DE SATISFACCIÓN Y ACEPTABILIDAD.

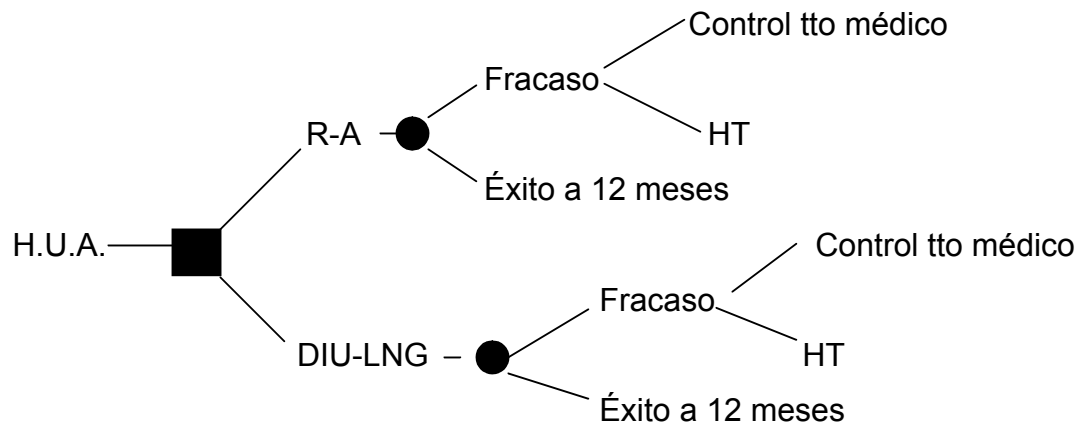
GRADO DE SATISFACCIÓN	SI: 87% (n= 90)
	NO:13% (n= 14)
ACEPTABILIDAD	SI:80,5% (n= 84)
	NO:17,5% (n= 18)
	NS/NC:2% (n= 2)
RECOMENDACIÓN A OTRA PACIENTE	SI: 67,5% (n= 70)
	NO: 13% (n= 13)
	NS/NC:19,5% (n= 21)

Tabla L: Comparación grado de satisfacción y aceptabilidad postmenopáusicas.

4.8. ESTUDIO FARMACOECONÓMICO DEL TRATAMIENTO DE LA H.U.A. PERIMENOPÁUSICA.

La farmacoeconomía es la evaluación económica de los tratamientos farmacológicos, esto es, un análisis comparativo de distintas decisiones terapéuticas en términos de costes y sus consecuencias para realizar un uso lo más provechoso posible de los recursos.

En esta tesis se realiza un estudio de coste-efectividad de la resección-ablación endometrial y del DIU-LNG como alternativas terapéuticas en la H.U.A. perimenopáusica en un plazo de 12 meses. Se utiliza como referencia el siguiente modelo de toma de decisiones:



COSTES:

Los costes calculados en cada uno de los procedimientos son:

Costes pretratamiento: No se tienen en cuenta los gastos de visitas médicas ni tratamientos farmacológicos previos a la primera visita hospitalaria y se asumen iguales para cada brazo de tratamiento.

Costes sanitarios directos: Son aquellos derivados del procedimiento médico en sí y del gasto farmacológico.

Resultados

Ambos tratamientos:

- Primera consulta en Ginecología con HSC diagnóstica y biopsia endometrial	130,01 €
- Hemograma + coagulación	7,34 €
TOTAL:	137,35 €

Resección-ablación endometrial:

- Primera consulta con Anestesia	149 €
-Preoperatorios(hemograma +bioquímica+coagulación+ radiografía de tórax)	37,59 €
- Preparación endometrial: 1 dosis trimestral análogos de la GnRH*	36 € (10,8 €)
- Ingreso en Cirugía Mayor Ambulatoria	270 €
- Procedimiento HSC quirúrgica en CMA (GDR 359)	674 €
TOTAL:	1.141,39 €

* Financiado 30% por Sistema Nacional de Salud salvo pensionistas

DIU-LNG:

- Consulta sucesiva en Ginecología con ecografía	78 €
- DIU Mirena [®]	104,39 €
TOTAL:	182,39 €

Costes postratamiento: son aquellos gastos sanitarios y farmacológicos originados de las sucesivas visitas para control de la enfermedad hasta el alta médica

Resultados

Resección-ablación endometrial:

- Consulta en Ginecología sucesiva al mes, 6 y 12 meses con histeroscopia diagnóstica + biopsia endometrial	226 €
- Hemograma y coagulación	7,34 €
TOTAL:	233,34 €

DIU-LNG:

- Consulta en Ginecología sucesiva a las 6 semanas con ecografía ginecológica a las 6 semanas	78 €
- Consulta en Ginecológica sucesiva con HSC diagnóstica + biopsia endometrial	113 €
- Hemograma y coagulación	7,34 €
TOTAL:	198,34 €

En resumen, en caso de que la paciente no haya necesitado situación de baja laboral por su menorragia y que no existan complicaciones o fracaso del tratamiento, el precio por tratamiento son 1.512,08 € para la resección-ablación endometrial y de 518,08 € para el DIU-LNG.

Costes indirectos: son aquellos originados por las visitas a otros especialistas por causas secundarias a la enfermedad y los derivados de la no producción por bajas laborales consecuencia de esta patología. Nuestro estudio no recoge estos datos, sin embargo, se podría realizar una estimación del coste del absentismo laboral. Según el trabajo de Cole¹², en Estados Unidos la media de baja laboral al año secundario a la menorragia es de 25,31 días y la media de coste diario del absentismo laboral, según el INE, es de 80,71 €, por lo que el total sería de 2.042,77 €/año.

Costes por fracaso o por efectos secundarios del tratamiento:

Resultados

son aquellos gastos sanitarios y/o farmacológicos necesarios para paliar los efectos secundarios del tratamiento y los derivados de la nueva opción terapéutica ante el fracaso de la inicial. En nuestro trabajo, y para simplificar, se tienen en cuenta dos opciones: La realización de una histerectomía o control con tratamiento médico que incluiría de media 3 visitas con ecografía y asumimos el gasto farmacológico por la paciente. De los efectos secundarios a corto plazo descritos en nuestra tesis, la sobrecarga hídrica se resolvió con control analítico y ninguna requirió ingreso hospitalario, mientras que para la cefalea postpunción se toma la media de hospitalización en servicio médico durante 4 días.

Fracaso del tratamiento:

<i>Resección-ablación endometrial:</i>	
HT	4.898 €
Control con tratamiento médico	234 €
<i>DIU-LNG:</i>	
HT	4.898 €
Control con tratamiento médico	234 €

Efectos secundarios a corto plazo por el tratamiento:

<i>Resección-ablación endometrial:</i>	
<u>Sobrecarga hídrica</u>	
- Control analítico	18,81 €
<u>Cefalea postpunción</u>	2.000 €
- Ingreso durante 3-5 días	
- Medicación oral (Paracetamol + Codeína+ Cafeína)	
- Parche hemático epidural si precisa	

Resultados

DIU-LNG:	
Expulsión con inserción de otro dispositivo	182,39 €

En resumen, las distintas opciones económicas posibles se exponen en la Tabla LI:

	RESECCIÓN- ABLACIÓN	DIU-LNG
<i>SIN COMPLICACIONES NI BAJA LABORAL</i>	1.512,08 €	518,08 €
<i>SIN COMPLICACIONES CON BAJA LABORAL</i>	3.554,85 €	2.560,85 €
<i>FRACASO CON HT</i>	6.410,08 €	5416,08 €
<i>FRACASO CON TTO MÉDICO</i>	1.746,08 €	752,08 €
<i>COMPLICACIÓN SOBRECARGA HÍDRICA</i>	1.530,89 €	
<i>COMPLICACIÓN CEFALEA</i>	3.512,08 €	
<i>POTPUNCIÓN</i>		
<i>COMPLICACIÓN EXPULSIÓN DIU</i>		700,47 €

Tabla LI: Comparación precios tratamiento HUA perimenopáusica

DISCUSIÓN

5.- DISCUSIÓN.

La menorragia o sangrado menstrual grave representa uno de los principales retos para el sistema sanitario actual por varios motivos:

- Es una patología con una alta prevalencia. De hecho, afecta al 25%^{4,5} de las mujeres en edad fértil y representa, respectivamente, el 20%⁶ y el 15% del total de consultas en Medicina General y en Ginecología^{7,8,9}. Además, es la indicación del 25% de la cirugía ginecológica.

- No existe un método diagnóstico eficaz aplicable en la práctica clínica diaria, lo que dificulta la precisión en su manejo.

- Se calcula que el 1% del gasto sanitario total se invierte en el diagnóstico y tratamiento de esta patología, lo que supone un problema de gran magnitud desde un punto de vista económico.^{10,11} De hecho, se calcula que en Reino Unido en atención primaria se gastan cerca de 7 millones de libras anuales en fármacos para el tratamiento de esta patología.

- Aparte de las enfermedades médicas que ocasiona, de hecho es la causa más frecuente de anemia ferropénica, implica una importante afectación de la calidad de vida de la mujer que interfiere con su vida social y sexual.^{1,2,3}

Ante estos datos, nos podríamos plantear varias hipótesis de estudio:

- Desarrollar un método diagnóstico de fácil aplicación clínica y con alta sensibilidad y especificidad.

- Ante las distintas opciones terapéuticas, determinar la existencia de un tratamiento ideal para cada tipo de paciente, eficiente y con baja morbilidad asociada.

Respecto al estudio de la menorragia, y aunque no es un objetivo de esta tesis doctoral, la elaboración de un método diagnóstico sencillo para el sangrado menstrual grave, reproducible y de fácil aplicación en la práctica clínica cotidiana, es una asignatura pendiente de la medicina actual.

Discusión

Normalmente, el diagnóstico se realiza dentro de un contexto clínico, según la percepción individual que cada mujer tiene de sus pérdidas menstruales aunque, como se demuestra en varios estudios, no existe relación entre la percepción subjetiva de la cantidad menstrual con la medida objetiva de las mismas.^{4,22,55,63,64,65,70} Según Hurskainen⁶⁶, las pérdidas se tienden a sobreestimar; hasta el 50% de las menorragias diagnosticadas clínicamente no serían consideradas patológicas cuando se miden de forma objetiva^{22,55,68}. Muchas de estas pacientes, al ser informadas de la ausencia de enfermedad, descartarían el tratamiento, como así describen Highman⁷³ y Rees⁷⁴ y sería una forma de disminuir el sobretratamiento al que se encuentra sometida esta población^{73,74}. De hecho, el 50% del total de histerectomías se realizan bajo esta indicación, aunque el 20% de las mujeres histerectomizadas son eumenorreicas^{7,64,69,70}.

Sin embargo, los métodos diagnósticos objetivos para la determinación de menorragia no son aplicables en la práctica clínica diaria por su complejidad y por su alto coste.^{75,76} Los estudios de Fraser⁵⁵, de Higham⁸² o de Hurskainen⁶⁶ afirman que existen distintos factores sociales y clínicos que influyen en la percepción de las pérdidas menstruales día a día y ciclo a ciclo, además de un importante componente psicológico. Estos datos demuestran la complejidad de esta patología desde el mismo momento de su diagnóstico, esto es, a pesar de los intentos por conseguir cuestionarios diagnósticos objetivos simplificados^{79,80,81} a partir del test de la hematina alcalina, “gold standart” descrito por Hallberg⁷⁸ en 1964, como son el PBCA (pictoral blood loss assessment chart) descrito por Higman⁷³ en 1990 o el pictograma menstrual de Katrina⁶⁷ en 2001, no se han logrado instaurar en la práctica clínica diaria y la presencia o ausencia de patología se sigue definiendo según la clínica. Esto supone una limitación importante para el manejo de la menorragia, ya que las pacientes tratadas tienen, en ocasiones, una patología con una base fisiopatológica que se intenta minimizar con el tratamiento y que dependiendo de la eficacia del mismo va

Discusión

a responder en mayor o menor medida, y otras pacientes que carecen de una alteración fisiopatológica, pero que, sin embargo, presentan un importante componente emocional que implica una alteración de su calidad de vida que la paciente interpreta como patología y que no debe ser, en ningún caso, despreciado por el clínico, pero que sin duda va a tener una respuesta menor al tratamiento. De hecho, Gannon y colaboradores⁶⁸, ya describieron que las pacientes con menorragia comprobada mostraban una mayor satisfacción con los resultados terapéuticos.

Nuestra población se compone de 293 pacientes de entre 40 y 48 años que presentan una H.U.A. perimenopáusica que no responde al tratamiento médico. Tras el estudio previo para descartar patología orgánica, se proponen dos brazos de tratamiento y la decisión final se toma, junto con la paciente, teniendo en cuenta dos principios básicos: el deseo genésico y la presencia o ausencia de patología intracavitaria, aunque en este estudio ninguna la presenta, esto es, son diagnosticadas de H.U.D.: en 173 pacientes el tratamiento elegido es la resección-ablación endometrial y en 120 el DIU-LNG.

En todas ellas se analizan aquellas variables que pudieran influenciar en la respuesta al tratamiento.

La *edad de aparición del trastorno menstrual* es importante, ya que se sabe que las mujeres más jóvenes tienen menos tolerancia al sangrado y perciben sus reglas como más abundantes^{93,94,298,299,300}. La diferencia entre ambos grupos es significativa ($p < 0,001$) con una edad de 45,31 (DS 4,52) años en la resección-ablación endometrial y de 41,69 (DS 4,15) años en el DIU-LNG.

El *cáncer de mama* puede afectar al resultado del tratamiento para la menorragia por la administración posterior de TMX como tratamiento

Discusión

coadyuvante. Sin embargo, en nuestro estudio no es posible determinar su influencia en el tratamiento porque el tamaño muestral no lo permite. El 2,3% (n=4) de las sometidas a una resección-ablación tienen un antecedente de cáncer de mama y el 3,5% (n=6) ha tomado TMX. No obstante, en el grupo del DIU-LNG no se recoge ningún dato al no ser utilizado en este tipo de pacientes por no estar recogida esta indicación en ficha técnica.

Según el trabajo de Haynes²²², la reducción del volumen menstrual tras un *legrado* se limita al mes posterior de su realización, luego incluso aumenta. El 42,2% (n=73) de las pacientes sometidas a una resección-ablación tienen un antecedente de legrado, ya sea como método diagnóstico-terapéutico de menorragia o por aborto, frente al 26,7% (n=32) del DIU-LNG. Existe una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,05$) entre ellas, a favor de la resección-ablación, circunstancia que pone de manifiesto la nula utilidad del legrado endometrial para el control del sangrado salvo en excepcionales casos de uso por intensidad manifiesta del mismo. Y este aumento significativo en la población de resección-ablación endometrial se explicaría al ser grupo de edad superior.

Es importante determinar el *estado de hiperestrogenismo* en las poblaciones a estudio y teniendo en cuenta que son, sobre todo en el grupo del DIU-LNG, pacientes jóvenes, la prevalencia de HTA y DM es baja. El 17,9% (n=31) y 5% (n=6) en los grupos de resección-ablación y DIU-LNG respectivamente para la HTA, y para la DM sólo se registra un 4,6%(n=8) y ningún caso en las tratadas con DIU-LNG. Por lo tanto, la alta tasa de hiperestrogenismo, un 73,1% (n=125) en la resección-ablación y un 68,3% (n=82) en el DIU-LNG, se atribuye, principalmente, al sobrepeso, presente en el 66,47%(n=115) de las resecciones y en el 60% (n= 72) de las mujeres tratadas con un DIU-LNG. Sin embargo, no se hallan diferencias significativas entre ambos grupos en ninguna de las dos variables^{93,94}.

Discusión

En contrapartida, hábitos como el *tabaquismo* sí que puede producir un estado de hipoestrogenismo asociado a un menor volumen menstrual^{93,94}. No obstante, no existen diferencias significativas ($p=0,56$) entre las fumadoras del grupo de la resección-ablación, con un 26,3% ($n=45$) y las del DIU-LNG, con un 23,3% ($n=28$) del total, no siendo un factor importante en ninguno de ambos grupos.

La *patología tiroidea*, principalmente en forma de *hipotiroidismo*, puede ser causa de alteraciones menstruales (de hecho, es causa de amenorrea secundaria) aunque en nuestra población no se encuentran diferencias ($p=0,45$). La prevalencia de hipotiroidismo es del 8,1% ($n=14$) en la resección-ablación y del 8,3% ($n=10$) en el DIU-LNG.

La *patología psiquiátrica*, en forma de *trastornos ansioso-depresivos*, se agravan en las pacientes con menorragia^{100,101} aunque estas enfermedades no son más frecuentes que en la población general⁹⁹. No se encuentran diferencias significativas ($p=0,07$) en la prevalencia de estos trastornos entre el grupo de la resección-ablación, un 4,6% ($n=8$) y del DIU-LNG, un 10% ($n=12$).

Las pacientes con *dismenorrea* tienden a sobreestimar sus pérdidas menstruales^{24,68,97}. Sin embargo, no existen diferencias ($p=0,16$) en la prevalencia de esta patología entre la resección (9,8% ($n=17$)) y el DIU-LNG (14,2% ($n=17$)).

La *paridad* está directamente relacionada con el volumen menstrual ya que, a mayor número de embarazos, mayor volumen, peso uterino y mayor pérdida menstrual^{93,94,298,299,300}. En el grupo de la resección-ablación se describe, de forma significativa ($p< 0,05$) una mayor paridad, 2,68 (DS 1,12) partos frente a 2,34 (DS 0,88) partos de las del DIU-LNG.

Discusión

El *número de días de sangrado* influye en la pérdida global, aunque, en cualquier caso, depende de la intensidad de las mismas. No existe diferencias en la duración de la regla ($p=0,79$), el 59,9% ($n=103$) de las sometidas a una resección tienen reglas de más de 5 días de duración frente al 58,3% ($n=70$) del DIU-LNG.

Tampoco hay diferencias en la *percepción que las pacientes tienen de sus menstruaciones* ($p=0,4$). De hecho, el 66% ($n=113$) de las tratadas con resección y el 70% ($n=84$) a las que se le inserta un DIU-LNG perciben sus reglas como abundantes.

En definitiva ***no existen diferencias poblacionales entre los dos grupos*** de tratamiento que de una forma objetiva o subjetiva determinen mayor riesgo de menorragia.

En el *estudio prequirúrgico efectuado*, los resultados corroboran que las pacientes del grupo de resección-ablación endometrial presentan una mayor histerometría, de hecho, el 37,6% ($n=65$) superan los 100 mm con una diferencia significativa ($p < 0,001$) respecto al grupo del DIU presente en el 23,3% ($n=28$). Esto estaría en relación con la mayor multiparidad y un mayor sangrado menstrual.

El diagnóstico de una anemia ferropénica de origen ginecológico, obliga al tratamiento de la menorragia aunque sólo el 15% de las pacientes con esta patología hematológica, definen sus reglas como abundantes⁷². El cribado de la anemia ferropénica se realiza con la determinación de la concentración de hemoglobina y del hematocrito. Un punto de corte de Hb < 12 gr/dl diagnostica la anemia con una sensibilidad del 43%, una especificidad del 94%, un valor predictivo positivo del 74% y un valor predictivo negativo del 80%^{32,33}. En nuestro grupo de estudio, el 31,6% ($n=54$) y el 56,7% ($n=68$) de las pacientes tratadas mediante resección-ablación y DIU-LNG, respectivamente, se diagnostican de anemia

Discusión

ferropénica, lo que supone una diferencia significativa a favor del DIU-LNG ($p < 0,001$), esto es, en este grupo las pacientes presentan más casos de anemia o, por lo menos los casos más graves.

Como parte del protocolo de *preparación endometrial prequirúrgica*, el 100% de las pacientes del grupo de resección-ablación endometrial reciben previamente tratamiento trimestral con análogos de la GnRH para la preparación endometrial, cuyo efecto podría prolongarse los primeros meses del postoperatorio en aquellas pacientes con un fallo ovárico precoz inminente.

El tratamiento de la menorragia debe ser escalonado^{7,24,103,104}. De hecho nuestras pacientes, antes de ser remitidas al hospital, reciben tratamiento médico con una media de 8,8 meses (D.S. 12,1), exactamente durante 8 meses de media en el grupo de la resección-ablación endometrial y de 10 meses en el grupo de DIU-LNG.

En ambos casos, el tratamiento más extendido es el de gestágenos orales, un 61,8% (n=107) y un 60% (n=72) respectivamente, principalmente Noretisterona en pauta cíclica larga que, según la literatura presenta una eficacia de un 87%^{4,7,20,63,81,83,134,135,136} aunque, sus efectos secundarios determinan una importante tasa de abandonos¹³⁵.

El uso de análogos de la GnRH se reduce al 1,7% (n=2) en las pacientes en las que se las inserta un DIU-LNG frente al 4,6% (n=8) de las sometidas a una resección-ablación. Esta diferencia se fundamenta, principalmente, por la edad de la mujer, que al ser más alta en las del grupo de tratamiento quirúrgico se esperan mejores resultados por un fallo ovárico inminente tras la instauración de los análogos, mientras que en el grupo del DIU-LNG la menor edad implica menos eficacia y efectos secundarios de mayor gravedad a largo plazo.

Discusión

Únicamente fueron necesarias cuatro transfusiones sanguíneas previas al tratamiento en el grupo de la resección-ablación (2,3%) y dos en el grupo de DIU-LNG (1,7%).

No existen diferencias significativas en el uso de los distintos tratamientos médicos previos a los de estudio.

La producción de un Síndrome de Asherman para provocar una amenorrea secundaria mediante *técnicas de destrucción endometrial* se popularizó a partir de los trabajos de Goldrath²³⁹, Cherney²⁴¹ y Davis²⁴⁰ entre 1981 y 1985, y, desde entonces, no han dejado de desarrollarse nuevas técnicas. No es discutible su eficacia como tratamiento alternativo a la histerectomía en la menorragia^{294,295,296,297,298,299,300}, aunque el éxito de la técnica puede depender de determinados factores: edad temprana de tratamiento, histerometría mayor de 120 mm, preparación endometrial prequirúrgica insatisfactoria, realización de la técnica en fase distinta a la proliferativa precoz, escasa experiencia del cirujano y presencia de adenomiosis o miomatosis^{298,299}. Todos ellos son factores que se asocian a resultados menos favorables de la técnica. La adenomiosis es el factor determinante e independiente más importante en la evolución de la resección-ablación endometrial.

El *DIU-LNG* ha demostrado ser un método eficaz y seguro para el control de la menorragia ya que los gestágenos liberados localmente actúan produciendo atrofia glandular secundaria^{144,145,149}. Además, confiere efecto contraceptivo reversible tras su retirada^{148,149,152}.

Medir la eficacia de los tratamientos propuestos para la menorragia es el objetivo de múltiples estudios^{103,111,112,126,128,132,133,135,162,201,202,250,283,284}. Aunque existen muchas formas de medir la eficacia de los tratamientos para la menorragia, el ideal

Discusión

sería aquel que fuera capaz de determinar la eficacia objetiva del mismo, aparte de establecer los cambios en la calidad de vida de la paciente.

Para medir de forma objetiva los cambios en el patrón menstrual, hay autores que usan el método de la hematina alcalina⁷⁸ aunque su difícil aplicación en la práctica clínica habitual, hace que lo más frecuente sea la comparación de parámetros analíticos de la serie roja tras un periodo de tiempo tras el inicio del tratamiento, que ponga de manifiesto una recuperación de la anemia ferropénica. Crosignani¹⁷³ y Lázaro^{158,170} realizan sus estudios comparando los valores de hemoglobina, hematocrito y hierro sérico y de hemoglobina y hematocrito respectivamente.

Para determinar los cambios en el patrón menstrual de forma subjetiva, se pueden realizar entrevistas respecto al cambio que la mujer tiene en la percepción de sus pérdidas menstruales. Entrevistas que se pueden hacer en consulta^{169,170,171}, por teléfono³⁰⁷ o a través de un cuestionario enviado por correo^{218, 295,308}. Hay autores que utilizan cambios de puntuación en el pictograma PBCA descrito por Highman⁸² como es el caso de Lázaro^{158,170}, Crosignani¹⁷³ u Olav¹⁷², con el fin de intentar objetivar al máximo este parámetro. Sin embargo, otros autores como Römer¹⁷¹ y Barrington¹⁶⁹ simplemente interrogan a la paciente respecto a sus pérdidas menstruales.

En nuestro trabajo, se analiza la efectividad de ambos tratamientos desde un punto de vista objetivo y subjetivo.

Subjetivamente, y de forma similar a lo descrito en los trabajos de Hidalgo¹⁶⁸, Römer¹⁷¹ y Barrington¹⁶⁹, se analiza la eficacia del tratamiento interrogando a la paciente, respecto al *cambio experimentado en su patrón menstrual*, cuando acuden a consulta para las revisiones rutinarias. Se las pregunta sobre la duración del ciclo menstrual, días de sangrado y

Discusión

percepción sobre el cambio en su regla. Se define éxito cuando la paciente refiere normalidad en su patrón menstrual, esto es, cuando se determina la presencia de eumenorrea, hipomenorrea o amenorrea mientras que se califica como fracaso la persistencia de hipermenorrea o metrorragia. Se define amenorrea como la ausencia de sangrado al menos durante 3 meses; hipomenorrea a la presencia de sangrado a intervalos de más de 45 días; metrorragia a sangrados ocasionales e impredecibles e hipermenorrea a reglas abundantes. Existen multitud de trabajos que recogen la efectividad de estos dos tratamientos para la menorragia y de forma global se obtiene una mayor tasa de éxito con la resección-ablación endometrial vs DIU-LNG^{169,170,171,172,173}.

A los 6 meses de tratamiento, Lázaro¹⁷⁰ y Barrington¹⁶⁹ obtienen una tasa de éxito tras una resección-ablación endometrial de 88 y 78 % respectivamente, mientras que tras insertar un DIU-LNG es del 82,2 y 83%. En el estudio de Lázaro¹⁷⁰ los resultados son significativamente mejores para la resección-ablación mientras que Barrington¹⁶⁹ no encuentra diferencias.

A los 12 meses de tratamiento, Crosignani¹⁷³, Römer¹⁷¹ y Olav¹⁷² obtienen tasas de éxito tras una resección-ablación endometrial, respectivamente, del 91, 93 y 90 % mientras que tras insertar un DIU estos mismos autores describen tasas del 88, 73 y 67%. En los trabajos de Olav¹⁷² y Römer¹⁷¹ se obtienen mejores resultados de forma significativa con la resección-ablación, mientras que Crosignani¹⁷³ no encuentra diferencias. Nuestros resultados se ajustan a lo publicado en la literatura, la tasa de éxito global con la resección-ablación de un 88,2% y en cambio, con el DIU-LNG es algo mayor, un 88%. En nuestro estudio, al igual que en el trabajo de Crosignani¹⁷³ o Barrington¹⁶⁹ no se encuentran diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ($p= 0,95$). Si analizamos el patrón de sangrado tras una resección-ablación endometrial, nuestra tasa de amenorrea a los 6 meses es mayor que a la que se describe en la literatura (30% vs 17,6% según Lázaro¹⁷⁰ o el 8% de Barrington¹⁶⁹) aunque a los 12

Discusión

meses se iguala (23% vs 30% según Römer¹⁷¹ y 25,7% de Crosignani¹⁷³). Tras la inserción de un DIU-LNG, a los 12 meses, nuestra tasa de amenorrea es del 6%, muy inferior a lo descrito en la literatura, ya que Römer¹⁷¹ describe un 40% y Crosignani¹⁷³ un 18%. Sin embargo, se describe una mayor tasa de hipomenorrea un 62% frente a un 33% y 47% respectivamente.

La amenorrea es, a veces, mal tolerada por las pacientes, sin embargo, en muchas ocasiones obliga a pensar que la mujer haya alcanzado su menopausia natural, diagnóstico que puede sospecharse ante la presencia de síntomas vasomotores como los sofocos y confirmarse con una determinación de niveles de FSH y estradiol. De hecho, en nuestra población la tasa de amenorrea a los 5 años dobla a la de los 6 meses (73% vs 33%), resultado que corrobora lo explicado anteriormente. A los 12 meses, el 15% de las pacientes tras una resección-ablación presentan sintomatología vasomotora en la entrevista, porcentaje que baja al 1% de en las pacientes portadoras de un DIU-LNG.

La dismenorrea aumenta en el grupo de la resección-ablación tras 12 meses de tratamiento, de un 9,8% se eleva al 21% y existen diferencias significativas respecto al grupo del DIU-LNG que se mantiene estable en un 14% ($p < 0,001$). En la mayoría de los casos se controla con analgesia, aunque puede llegar a ser causa de histerectomía.

Desde un punto de vista *objetivo*, se puede determinar la eficacia del tratamiento analizando el *incremento de los niveles de hemoglobina y hematocrito* desde el estudio preoperatorio hasta una nueva determinación a los 12 meses tras el inicio del tratamiento. Una concentración de Hb < 12 gr/dl tiene, para el diagnóstico de anemia ferropénica secundaria a menorragia, tras haber descartado otras causas, una sensibilidad del 43%, una especificidad del 94%, un valor predictivo positivo del 74% y un valor predictivo negativo del 80%^{32,33}. Sin embargo, una cifra mayor no descarta la existencia de una menorragia. La determinación de la ferritina es más fiel

Discusión

que la de hemoglobina, ya que una ferritina < 65 mmol/l tiene una sensibilidad del 90%, una especificidad del 85%, un valor predictivo positivo del 73% y un valor predictivo negativo del 95%³¹. Es el primer parámetro que disminuye en situaciones de ferropenia pero según un estudio de evidencia B (estudio observacional o experimental sólido) no sería necesaria su determinación sistemática y únicamente está indicada para el estudio exhaustivo de las anemias³⁴. El incremento en los parámetros plasmáticos es mayor, de forma estadísticamente significativa en el grupo del DIU-LNG, tanto en el incremento del nivel de hemoglobina ($p < 0,05$) como de hematocrito ($p < 0,01$).

Otra forma de analizar la eficacia de forma *objetiva*, sería determinando la necesidad de un *tratamiento coadyuvante para el control de la menorragia*. En el grupo de la resección-ablación endometrial, el 78,6% no requieren otro tratamiento mientras que en el grupo del DIU-LNG esta cifra es del 84%. Al comparar ambos, no se encuentran diferencias significativas ($p = 0,28$). En ambos brazos, la mayoría de los tratamientos son médicos con gestágenos o AINE'S para el control de sangrado o dismenorrea. La necesidad de histerectomía se reduce a un caso de no respuesta inicial con un DIU-LNG y posterior apoyo con tratamiento médico, mientras que en el grupo de la resección-ablación el número de histerectomías se eleva a 7 aunque la indicación por persistencia de menorragia se reduce a 3 casos, el resto de las mismas son por patología asociada, como un síndrome postablación en 3 casos y otra por dolor pélvico incapacitante.

Según los resultados de nuestro estudio, ***el DIU-LNG se presupone como un método más eficaz que la resección-ablación endometrial para el tratamiento de la menorragia, ya que los resultados en la medida objetiva de eficacia así lo determinan***. La literatura muestra resultados contradictorios respecto a esta afirmación, así podemos encontrar trabajos, que analizan la eficacia subjetivamente, como los de Barrington¹⁶⁹ y

Discusión

Crosignani¹⁷³, en los que no se encuentran diferencias significativas entre ambos tratamientos y que la elección final dependerá de la decisión de la paciente; o los de Lázaro,¹⁷⁰ Olav¹⁷² o Römer¹⁷¹ que presentan datos favorables hacia la resección-ablación endometrial. En cambio, los trabajos que analizan las diferencias de forma objetiva no encuentran diferencias¹⁷³.

Para intentar determinar un *perfil de paciente idóneo* para cada tipo de tratamiento, es necesario corroborar si las variables sociodemográficas, médicas o quirúrgicas que influyen en el volumen menstrual, afectan al éxito del tratamiento. Según la literatura^{298,299,300}, una edad temprana y la paridad influyen de forma negativa en la evolución de la resección-ablación, al igual que la preparación prequirúrgica del endometrio, la experiencia del cirujano, la miomatosis y la adenomiosis. Como factor independiente condicionante del éxito se describe la adenomiomatosis. En nuestro trabajo, se analizan los posibles efectos del sobrepeso, el tabaquismo, la percepción abundante de la regla y duración de la misma más de 5 días, la edad del inicio del tratamiento y antecedentes de legrado, cáncer de mama y/o patología psiquiátrica o tiroidea. Los resultados se expresan en la tabla LII.:

Discusión

FACTORES	CONDICIONANTE	DEL ÉXITO DEL	TRATAMIENTO	
	R-A ENDOMET	DIU-LNG	SIGNIFICACIÓN	ESTADÍSTICA
EDAD < 45 AÑOS	SÍ	NO	P< 0,05	p=0,12(Estadístico exacto Fisher)
CÁNCER DE MAMA	NO	NO MUESTRA SUFICIENTE		p= 1(Estadístico exacto Fisher)
LEGRADO	NO	NO	p= 0,4	p=0,73(Estadístico exacto Fisher)
SOBREPESO	NO	NO	p=0,88	p=0,09(Estadístico exacto Fisher)
PATOLOGÍA TIROIDEA	NO	NO	p=0,37(Estadístico exacto Fisher)	p=0,34(Estadístico exacto Fisher)
TRASTORNOS PSIQUIÁTRICOS	NO	NO	p=0,23(Estadístico exacto Fisher)	p=0,6(Estadístico exacto Fisher)
TABAQUISMO	NO	NO	p=0,78(Estadístico exacto Fisher)	p=0,72(Estadístico exacto Fisher)
DISMENORREA	NO	NO	p=0,08(Estadístico exacto Fisher)	p=1(Estadístico exacto Fisher)
DURACIÓN REGLA> 5 DÍAS	NO	NO	p=0,38(Estadístico exacto Fisher)	p=0,75(Estadístico exacto Fisher)
CANTIDAD SUBJETIVA ABUNDANTE	NO	NO	p=0,34(Estadístico exacto Fisher)	p=0,72(Estadístico exacto Fisher)
PARIDAD	NO	NO	p=0,69(Estadístico exacto Fisher)	p=0,59(Estadístico exacto Fisher)

Tabla LII: Factores determinantes del éxito global

No existen diferencias estadísticamente significativas que influyan en el éxito del tratamiento al analizar estas variables aunque, como se observa en la tabla, el tamaño muestral necesario para analizar estos datos es realmente bajo. En cambio, sí se observan diferencias respecto a la edad **en el grupo de la resección-ablación endometrial**, esto es, **las pacientes más jóvenes responderán peor a este tratamiento.**

Discusión

Respecto a la *seguridad*, **ambas técnicas terapéuticas se pueden considerar seguras**, ya que la resección-ablación endometrial presenta una tasa de complicaciones inherentes a la técnica a corto-medio plazo muy baja, del 9,8% (n=18) y en caso del DIU-LNG, aunque la tasa de complicaciones es del 56,7% (n=68), la mayoría son complicaciones poco relevantes desde el punto de vista clínico y autolimitadas a 3-6 meses desde la inserción del dispositivo. Aunque existen diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ($p < 0,001$), a favor de la resección-ablación endometrial, en cuanto a una tasa menor de complicaciones, en ambos son de escasa trascendencia clínica y en la mayoría de los casos reversibles, por lo que el perfil de seguridad de estas técnicas terapéuticas no es un problema, incluso en aquellas pacientes con alta morbilidad quirúrgica.

En el grupo de resección-ablación endometrial, el global de complicaciones supera a lo publicado en la literatura, que ronda el 1,25-4,58%²⁸⁶ aunque en este trabajo se incluyen también las complicaciones secundarias a la técnica anestésica (4 casos de cefalea postpunción) y las complicaciones a largo plazo (5 casos de síndrome postablación). No se documenta ninguna defunción ni complicaciones graves que impliquen un riesgo vital para las pacientes secundarias a la cirugía.

Más de la mitad de las pacientes a las que se les inserta un DIU-LNG (55,9%), presentan una metrorragia leve y reversible^{138,141,148,149,161,165,169}, sobre todo en los 6 primeros meses aunque en 10 casos es causa de retirada del dispositivo y en un caso indicación de histerectomía. En el 33,3% de las pacientes se evidencian quistes funcionales en la ecografía de control para la correcta inserción del dispositivo. Son numerosos los trabajos que describen esta patología transitoria, aunque los datos de prevalencia son muy dispares, desde el 8-12%¹⁹⁹ hasta el 42-71% de Barbosa¹⁹⁶. Aunque carecen de relevancia clínica, y desaparecen en un plazo máximo de 2

Discusión

meses ²⁰⁰, pueden crear inquietud en la paciente. Sin embargo, no se describe ningún caso de las complicaciones potencialmente graves como infección, perforación uterina o gestación.

Con estos resultados, cabe esperar que las pacientes presenten un alto grado de satisfacción con el tratamiento recibido, ya que la tasa de éxito es alta y el porcentaje de complicaciones bajo. Para conocer el *grado de satisfacción* se realiza una encuesta telefónica anónima, sencilla y reproducible, de forma aleatoria, independientemente del tratamiento realizado y sin conocer, a priori, el resultado del mismo. No existen diferencias significativas entre ambas técnicas terapéuticas respecto al grado de satisfacción con el mismo ($p= 0,34$), su aceptabilidad ($p= 0,58$) y respecto a si lo recomendaría a un amiga ($p= 0,88$). Un alto grado de satisfacción con el tratamiento implica una mejoría subjetiva de su clínica y, por tanto, un aumento de la calidad de vida.^{49,89}

El estudio económico también revela la necesidad de un manejo eficiente, optando por tratamientos con mayor eficacia en un plazo breve de tiempo, ya que los gastos medios por bajas laborales son muy altos (de media 2042,77 € anuales).

A pesar de los resultados, la resección-ablación endometrial sigue siendo una opción más económica que la HT y con menor morbilidad y es un tratamiento a tener en cuenta antes de realizar una HT para el manejo de la menorragia. De hecho, incluso en aquellos casos que se complican, sigue siendo menos costosa que una HT sin complicaciones: 3.512,08 € vs 4.898 € en el caso de diagnosticarse una cefalea postpunción y 1.530,89 € vs 4.898 € cuando hay una sobrecarga hídrica.

Por otra parte, los pólipos endometriales son una patología frecuente, que afecta a más del 25% de la población pero más frecuentemente en mujeres peri y postmenopáusicas y normalmente asociadas a H.U.A. aunque

Discusión

también pueden ser asintomáticos. El riesgo de malignización, variable según los estudios entre 0,8 – 4,8%⁶⁰, obliga a su estudio anatomopatológico, preferiblemente biopsia guiada con histeroscopia, por lo que se podría plantear la hipótesis de evitar recidiva de esta patología endometrial realizando, de forma simultánea con la polipectomía, una resección-ablación endometrial.

Se estudian un total de 104 pacientes de con una edad media de 61,25 años (D.S. 0,71), el 30% (n=32) son remitidas por H.U.A., el 9,5% (n=10) por H.U.A. asociada a patología endo-miometrial y el 60,5% (n=62) por hallazgo ecográfico en pacientes asintomáticas. A pesar que se descarta patología maligna endo-miometrial, estas pacientes presentan factores de riesgo para recidivas de pólipo endometrial y, por supuesto, para el adenocarcinoma de endometrio: estado de hiperestrogenismo con alto índice de obesidad (89,5%), el 31% ha estado sometida a un tratamiento con tamoxifeno durante al menos 5 años y la mayoría no fuman. En contrapartida, no se presentan menarquia precoz o menopausia tardía.

Se define *éxito del tratamiento*, a la ausencia de recidiva del pólipo endometrial objetivado mediante histeroscopia diagnóstica a los 6, 18, 42 y 60 meses con una tasa de éxito, respectivamente, de un 84, 88, 92, y 95%. Si el análisis se realiza teniendo en cuenta posibles factores que favorecerían las recidivas de los pólipos, como el tratamiento con TMX, no existen diferencias significativas entre ambos grupos. Estos resultados se explicarían en la destrucción de la capa basal del endometrio con la consiguiente imposibilidad de recidiva del pólipo endometrial a pesar de la existencia de estímulos estrogénicos.

La *seguridad del tratamiento*, al igual que en las perimenopáusicas es muy alta, de hecho, en el 90% de las pacientes no se observa ningún efecto secundario a corto-medio plazo y en el 10% de las que se describen son

Discusión

complicaciones menores derivadas de la técnica quirúrgica o anestesia. Sin embargo, sí se describen 2 casos de adenocarcinoma de endometrio postablación que se explicarían por la persistencia de tejido endometrial tras la resección. Esta complicación es de suma importancia, ya que la dificultad del diagnóstico se incrementa por el síndrome adherencial secundario.

La mayoría de las pacientes presentan un alto *grado de satisfacción* con el tratamiento, una alta aceptabilidad del mismo y hasta el 67,5% lo recomendarían la intervención.

CONCLUSIONES

Conclusiones

Conclusiones

La menorragia o sangrado menstrual grave en la perimenopausia continúa siendo un problema de primera magnitud, tanto de salud como económico. El diagnóstico de pólipos endometriales en la postmenopausia se asocia con una actitud intervencionista dado su potencial de malignización que obliga a su estudio anatomopatológico. Los progresos en farmacología, así como las técnicas quirúrgicas de mínima invasión, han permitido nuevos planteamientos de conductas terapéuticas y de profilaxis de estas patologías. Tras realizar esta tesis doctoral se puede concluir:

1ª.- La **resección-ablación endometrial** y el **DIU-LNG** han demostrado ser herramientas de tratamiento **igualmente eficaces** en el tratamiento de la H.U.A. en la paciente perimenopáusica (88.2 % v.s. 88 %)

2ª.- La efectividad, tanto de la resección endometrial como el DIU-LNG, medida en la **percepción subjetiva** que tiene la paciente de sus sangrados tras el tratamiento **no** mostró **diferencias** (amenorreas, hipomenorreas y eumenorreas) entre ambos grupos.

3ª.- Ambos tratamientos mostraron ser eficaces en la recuperación de los valores hematológicos de la paciente afecta de H.U.A. perimenopáusica, si bien el uso del **DIU-LNG** presentó un **mayor incremento de los valores de hematocrito y hemoglobina** de forma significativa ($p < 0.05$)

4ª.- La utilización de **medicación adyuvante** como índice de fracaso parcial del tratamiento (resección-ablación endometrial/DIU-LNG) demostró una efectividad similar en ambos grupos de estudio, **no** encontrándose **diferencias** estadísticas.

5ª.- La **resección-ablación endometrial** demostró ser un método **eficaz** en la **prevención de la recidiva del pólipo endometrial**,

Conclusiones

presentando dicho efecto preventivo en valores superiores al 84 % en función del tiempo de estudio.

6ª.- En las pacientes perimenopáusicas con HUA estudiadas en esta tesis, tratadas con resección-ablación endometrial vs DIU-LNG, forman grupos homogéneos, aunque se encuentran diferencias significativas que están implícitas en las indicaciones ajustadas a cada uno de los procedimientos:

- Resección-ablación endometrial: multigestas, úteros de mayor histerometría.
- DIU-LNG: pacientes de edad < 45 a.

7ª.- La **resección-ablación endometrial** y el **DIU-LNG** son procedimientos terapéuticos **seguros**, ya que la tasa de complicaciones para la resección-ablación es baja (9,8%) y en el grupo del DIU-LNG aunque es del 56,7%, son complicaciones, en su mayoría, autolimitadas y de escasa transcendencia clínica.

8ª.- El grupo de pacientes **postmenopáusicas** en las que se testó la resección endometrial como prevención de la recidiva del pólipo endometrial, tienen el sobrepeso (89.5%) y el estatus de menopausia, como principales factores de riesgo para el adenocarcinoma de endometrio y la una tasa de complicaciones a corto-medio plazo del 10 %.

9ª.- El **grado de satisfacción y aceptabilidad** en ambos grupos de estudio de pacientes **perimenopáusicas** fue estadísticamente significativa frente al numero de pacientes que no recomendarían ninguno de estos dos procedimientos. No se obtuvieron diferencias entre el grado de satisfacción entre los dos grupos de estudio.

Conclusiones

10^a.- Las pacientes **postmenopáusicas** sometidas a resección-ablación endometrial, como prevención de la recidiva del pólipo endometrial, valoraron la misma con satisfacción, aceptabilidad y la recomendarían de forma significativa.

11^a.- En cuanto a la valoración desde el punto de vista **económico**, y a igualdad de efectividad, el DIU-LNG resultó ser más barato por lo que debe ser considerado como la primera opción terapéutica. La resección-ablación endometrial es un procedimiento más barato y con menor morbilidad que la histerectomía, por lo que debe tenerse en cuenta a la hora de abordar la H.U.A. perimenopáusica como alternativa a la HT.

En definitiva, y para terminar, queremos señalar que en la práctica clínica diaria es necesario tomar decisiones que conlleven el uso de unos determinados recursos para obtener beneficios en términos de salud. De sobra es conocido que los recursos son escasos, mientras que las necesidades son ilimitadas, por lo que la toma de decisiones eficientes posibilitan un sistema más sostenible. Ante dos tratamientos con igual beneficio se debería optar por el de menor coste. Según nuestros resultados en cuanto a percepción subjetiva del sangrado, la resección-ablación endometrial y el DIU-LNG tienen una eficacia similar, sin diferencias significativas entre ellos. **En cuanto a términos económicos, el DIU-LNG es la opción menos costosa**, de hecho es casi 3 veces más barato como tratamiento que la resección-ablación, por lo que *debería ser la primera opción terapéutica para el tratamiento de la H.U.D. y, sin ninguna duda, en las mujeres de menos de 45 años*, independientemente del deseo genésico, ya que como muestran los resultados de este estudio, este subgrupo responde peor a la resección-ablación endometrial. La resección-ablación endometrial quedaría reservada para pacientes con sospecha de patología intracavitaria o de edad avanzada como alternativa a la HT.

Conclusiones

BIBLIOGRAFÍA

Bibliografía

Bibliografia

- 1.- Shaw RW. **Assessment of medical treatments for menorrhagia**. Br J Obstet Gynaecol 1994; 101: 15-8.
- 2.- Coulter A, Jenkinson C. **Quality of life and patient satisfaction following treatment of menorrhagia**. Fam Pract 1994; 11: 394-401.
- 3.- Carlson KJ, Schiff I. **Alternatives to hysterectomy for menorrhagia**. N Engl J Med 1996; 335: 198-9.
- 4.- Gath D, Osborn M, Bungay G. **Psychiatric disorder and gynaecological symptoms in middle aged women community survey**. BMJ 1987; 294: 213-8.
- 5.- Reid B, Gaugar K. **The medical management of menorrhagia in general practice**. The diplomate 1994; 1: 92-8.
- 6.- Roy J, Samendra N, Bhattacharya J. **Benefits and risks of pharmacological agents used for the treatment of menorrhagia**. Drug Safety 2004; 27(2): 75-90.
- 7.- Vessey M, Villar-Mackintosh L, McPherson K. **The epidemiology of hysterectomy: findings of a large cohort study**. Br J Obstet Gynaecol 1992; 99: 402-7.
- 8.- Bradlow J, Coulter A, Brooks P. Patterns of Referral. **Oxford Health Services Research Unit**, 1992.p. 20-1.
- 9.- McCormick A, Douglas Fleming JC. **Morbidity Statistics from General Practice**. Fourth National Study. 1991-1992. Royal College of General Practitioners. London: HMSO, 1995.

Bibliografía

- 10.- Smith S. **Hysterectomy as a treatment for dysfunctional uterine bleeding**: Editorial. Ballieres Clin Obstet Gynaecol 1999; 13: 160.
- 11.- Coulter A, Kelland J, Long A. **The management of menorrhagia**. Effective Health Care Bulletin 1995.
- 12.- Cole L, Jacobs P, Cumming D. **Work loss associated with increased menstrual loss in teh United States**. Obstet Gynecol 2002; 100: 683-7.
- 13.- Usandizaga JA, Ordás J. Anatomía, embriología y fisiología del aparato genital femenino. En: Usandizaga JA y de la Fuente P, editores. **Tratado de Obstetricia y Ginecología, vol I**. 1ª ed. Madrid: McGrawHill Interamericana; 1998.
- 14.- Speroff L, Glass RH, Kase NG. Parte I: Fisiología de la reproducción. **Endocrinología ginecológica e infertilidad**. 6ª ed.Madrid. Waverly Hispanica; 1999.
- 15.- **Protocolos de consensos S.E.G.O. 2002**. "Menorragia". Disponible en: www.prosego.es
- 16.- Schenker JG, Margalioth EJ. **Intrauterine adhesions: an update appraisal**. Fertil Steril 1982; 37: 593-610.
- 17.- Collet ME, Wertenberger GE, Fiske VM. **The effect of age upon the pattern of the menstrual cycle**. Fertil Steril 1954; 5: 437.
- 18.- Chiazze JrL, Brayer FT, Macisco JrJJ, Parker MP, Duffy BJ. **The length and variability of the human menstrual cycle**. JAMA 1968; 203: 377.

Bibliografía

- 19.- Munster K, Schmidt L, Helm P. **Length and variation in the menstrual cycle-across-sectional study from a Danish country.** Br J Obstet Gynaecol 1992; 99: 422.
- 20.- Belsey EM, Pinol APY. **Task Force on long-acting systemic agents for fertility regulation. Menstrual bleeding patterns in untreated women.** Contraception 1997; 55: 57.
- 21.- Cole SK, Billewicz WZ, Thomson AM. **Sources of variation in menstrual blood loss.** J Obstet Gynaecol Br Commonw 1971; 78: 933-9.
- 22.- Hallberg L, Hogdahl A, Nilsson L, Rybo G. **Menstrual blood loss – a population study: variation and different ages and attempts to define normality.** Acta Obstet Gynecol Scand 1966; 45: 320-51.
- 23.- Cameron IT. **Dysfunctional uterine bleeding.** Balliere's Clin Obstet Gynecol 1989; 3: 5-27.
- 24.- Matorras R, Ocerin I. **Menorragias: Estado actual de los conocimientos.** Folia Clin Obstet Ginecol 2001; 25: 9-31.
- 25.- Rybo G. **Clinical and experimental studies on menstrual blood loss.** Acta Obstet Gynecol Scand 1966; 45: 1-23.
- 26.- Mohan S, Page LM, Highman JM: **Diagnosis of abnormal uterine bleeding.** Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology 2007; 21 (6): 891-903.
- 27.- Shapley M, Jordan K and Croft PR. **An epidemiological survey of symptoms of menstrual loss in the community.** Br J Gen Pract 2004; 54: 359-63.

Bibliografía

- 28.- Labastida Nicolau R. **Tratado y atlas de histeroscopia** 1ªed. Barcelona: Masson-Salvat Medicina; 1990.
- 29.- Abbott J, Garry R. **The surgical management of menorrhagia**. Human Reproduction Update 2002; 8(1): 68-78.
- 30.- Coulter A, Long A, Kelland J. **Managing menorrhagia**. Quality in Health Care 1995; 4: 218-26.
- 31.- Long CA. **Evaluation of patients with abnormal uterine bleeding**. Am J Obstet Gynecol 1996; 175: 784-6.
- 32.- Guyatt G, Oxman A, All M. **Laboratory diagnosis of iron deficiency anemia**. J Gen Internal Medicine 1992; 7: 145-53.
- 33.- Jansen C, Scholten P, Heintz A. **A simple visual assessment technique to discriminate between menorrhagia and normal menstrual blood loss**. Obstet Gynecol 1995; 85: 977-82.
- 34.- Shaw R, Allen I, Harper M. **The management of menorrhagia in secondary care. Evidence-Based Clinical Guidelines**. Royal College of Obstetrician and Gynecologist. London 1999.
- 35.- Kadir R, Sabin C, Pollard D. **Quality of life during menstruation in patients with inherited bleeding disorders**. Haemophilia 1998; 4: 836-40.
- 36.- Dilley A, Drews C, Miller C. **Von Willebrand disease and other inherited disorders in women with diagnosed menorrhagia**. Obstet Gynecol 2001; 97: 977-82.

Bibliografía

- 37.- Goodman A. **Evaluation and management of genital tract bleeding in women.** Up to Date 2002; 10: 1-14.
- 38.- Ribes C, Ribes M, Labastida R. **Control endometrial: Control ecográfico y estudio histeroscópico.** En: Sánchez Borrego R, editor. Perimenopausia: El climaterio desde su inicio. Madrid: Health and Research Consulting; 2001, cap 5: 91-110.
- 39.- Vercellini P, Cortesi I, Wikland M. **The role of transvaginal ultrasonographic and out-patient diagnostic hysteroscopy in the evaluation of patients with menorrhagia.** Hum Reprod 1997; 12 (8): 1768-71.
- 40.- Karlson B, Granberg S, Wikland M. **Transvaginal ultrasonography of the endometrium in women with postmenopausal bleeding.** A Nordic Multicenter Study. Am J Obstet Gynecol 1995; 172: 1488-91.
- 41.- Bradley L, Falcone T, Magen A. **Radiographic imaging techniques for the diagnosis of abnormal uterine bleeding.** Obstet Gynecol Clin North Am 2000; 27: 245-76.
- 42.- Kamel H, Darwish A, Mohamed S. **Comparison of transvaginal ultrasonography and vaginal sonohysterography in the detection of endometrial polyps.** Acta Obstet Gynecol Scand 2000; 79: 60-5.
- 43.- Parsija S, Trivedis S, Narula MK. **Prospective study of saline infusion sonohysterography in evaluation of perimenopausal and postmenopausal women with abnormal uterine bleeding.** J Obstet Gynaecol Res 2004; 30(1): 27-33

Bibliografía

- 44.- Moschos E, Ashfaq R, McIntire DD, Liriano B, Twickler DM. **Saline infusion sonography endometrial sampling compared with endometrial biopsy in diagnosis endometrial pathology.** Obstet Gynecol 2009; 113(4):881-7
- 45.- Dubinsky TJ, Parvey HR, Gormaz G, Curtis M, Makland N. **Transvaginal hysterosonography: comparison with biopsy in the evaluation of postmenopausal bleeding.** J Ultrasonud Med 1995; 14(12): 887-93
- 46.- Bradley LD, Andrews BJ. **Saline infusion sanohysterography for endometrial evaluation.** Female Patient 1998; 23: 12-41.
- 47.- Alcázar JL. **Three-dimensional ultrasound in Gynecology: current status and future prespectives.** Curr Women's Health Rev 2005; 1: 1-14.
- 48.- Alcázar JL, Galván R, Albela S, Martínez S, Pahisa J, Jurado M. **Assessing myometrial infiltration by endometrial cáncer: Uterine Virtual Navigation with three-dimensional US.** Radiology 2009 ; 250 (3): 776-83.
- 49.- Alcázar JL, Mercé LT, Manero MG, Bau S, López García G. **Endometrial volumen and vascularity measurement by transvaginal 3-dimensional ultrasonography and power doppler angiography in simulated and tumoral endometria: an interobserver reproducibility study.** J Ultrasound Med 2005; 24: 1091-8.
- 50.- Mercé LT, Alcázar JL, Engels V, Troyano J, Bau S, Bajo JM **Endometrial volume and vascularity measurements by transvaginal three dimensional ultrasonography and power Doppler angiography in simulated and tumoral endometrial intraobserver reproducibility.** Gynecol Oncol 2006; 100: 544-50

Bibliografía

- 51.- Vilos G, Lefebre G, Graves G. **Guidelines for the management of abnormal uterine bleeding.** J Soc Obstet Gynecol Can 2001; 106: 1-6.
- 52.- Jeffery J, Taylor R, Robertson D. **Endometrial carcinoma occurring in patients under the age of 45 years.** Am J Obstet Gynecol 1987; 156: 366-70.
- 53.- Quinn M, Kneale B, Fortune D. **Endometrial carcinoma en premenopausal women: a clinicopathological study.** Gynecological Oncology 1985; 20: 298-306.
- 54.- Torrejón R, Comino R. **Hemorragias agudas y pólipos endometriales.** Folia Clin Obstet Ginecol 2001; 25: 40-7.
- 55.- Fraser IS, McCarron G, Markham R. **A preliminary study of influencing perception of menstrual blood loss volumen.** Am J Gynecol 1984; 149: 788-93.
- 56.- **Protocolos de consenso SEGO 2009.** Menorragia Disponible en: www.prosego.es
- 57.- Bradley LD, Falcone T, Magen A. **Radiographic imaging techniques for the diagnosis of anormal uterine bleeding.** Obstet Gynecol Clin North Am 2000; 27: 245-76
- 58.- Pérez Carbajo E, Martín Arias, Kazlauskas S. Patología tumoral benigna del cuerpo uterino. Mioma uterino y patología endometrial. En: Bajo Arenas JM, Laila Vicens JM, Xercanvins Montosa J. Editores. **Fundamentos de Ginecología.** 1ª ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2009. P. 398-400.

Bibliografia

- 59.- Norris HJ. **Preinvasive lesions of the endometrium** Clin Obstet Gynaecol 1986; 13(4): 725-38.
- 60.- Antunes A, Costa Paiva L, Arthuso M, Costa JV. **Endometrial polyps in pre and postmenopausal women: factors associated with malignancy.** Maturitas 2007; 57: 415-21.
- 61.- Timmermans A. **Diagnostic accuracy of endometrial thickness to exclude polyps in women with postmenopausal bleeding.** J Clin Ultrasound 2008; 36(5): 286-90.
- 62.- Cravello L, Stolla V, Bretelle F, Roger V, Blanc B. **Hysteroscopic resection of endometrial polyps: a study of 195 cases.** Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2000; 9: 131-4
- 63.- Chimbira TH, Anderson ABN, Turnbull AC. **Study of menstruation blood loss.** Br J Obstet Gynaecol 1980; 87: 603-9.
- 64.- Grant JM. **Excessive menstruation – from diagnosis to effectiveness (editorial)** Br J Obstet Gynaecol 2000; 107.
- 65.- Coulter A, Kelland J, Long A, Melville A, O'Meara S, Schulper M et al. **The management of menorrhagia.** Effective Health Care 1995; 9:1-14.
- 66.- Hurskainen RH, Teperi J, Turperinen U, Grenman S, Kivela A. **Combined laboratory and diary method for objective assessment of menstrual blood loss.** Acta Obstet Gynecol Scand 1995; 77: 201-4.
- 67.- Katrina M, Wyatt PD. **Determination of total menstrual blood loss.** Fertil Steril 2001; 76: 125-31.

Bibliografia

- 68.- Gannon MJ, Day P, Hammadieh N, Johnson N. **A new method measuring menstrual blood loss and its use in screening women endometrial ablation.** Br J Obstet Gynaecol 1996; 103: 1029-33.
- 69.- Hidlebaugh DA, Orr DK. **Long term economic evaluation of resection hysteroscopic endometrial ablation vs hysterectomy for the treatment of menorrhagia.** J Am Assoc Gynecol Laparoscopic 1998; 5: 351-6.
- 70.- Coulter A, Bradlow J, Agass M, Martin-Bates C, Tulloch A. **Outcome of referrals to gynaecology outpatients clinics for menstrual problems an audit of general practice records.** Br J Obstet Gynaecol 1995; 172: 1488-94.
- 71.- McKenna DM, Dockeray CJ, MvCann X. **Iron deficiency anaemia in premenopausal women.** Ir Med J 1989; 82: 69-70.
- 72.- Cohen BJ, Gibor Y. **Anemia and menstrual blood loss.** Obstet Gynecol Surv 1980; 35: 597-618.
- 73.- Higham JM, Reid P. **A preliminary investigation of what happened women complaining of menorrhagia but whose complaint is stantiated.** J Psychosom Obstet Gynecol 1995; 16: 211-4.
- 74.- Rees MCP. **Role of menstrual blood loss measurements in the management of complaints of excessive menstrual bleeding.** Br J Obstet Gynaecol 1991; 98: 327-8.
- 75.- Duncan S. **Pediatric and adolescent gynaecology: menstrual problems.** The Diplome 1997; 4: 200-6.

Bibliografia

76.- Duckitt K, Shaw RW. **Is medical management of menorrhagia obsolete?** Br J Obstet Gynaecol 1998; 105: 569-72.

77.- Hoppe – Seyler G, Broderson A, Rudolph A. **Überden blutverlust beider menstruation.** Hoppe – Seyler's Zeitschrift für Physiologische chemie 1904; 7: 179-80.

78.- Hallberg L, Nilsson L. **Determination of menstrual blood loss.** J Clin Lab Invest 1964; 16: 244-8.

79.- Van Eijkeren MA, Scholter PC, Christiansens GCML, Alsbach GPJ, Haspels AA. **The alkaline hematin method for measuring menstrual blood loss: a modification and its clinical use in menorrhagia.** Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1986; 22: 345-51.

80.- Newton J, Barnard G, Collins W. **A rapid method for measuring menstrual blood using automatic extraction.** Contraception 1977; 16: 269-82.

81.- Vasinleko P, Krarcer PF, Kaplan R, de Masi A, Freed N. **A new and simple method of measuring menstrual blood loss.** J Reprod Med 1988; 33: 293-7.

82.- Higham JM, O'Brien PMS, Shaw RW. **Assessment of menstrual blood loss using a pictorial chart.** Br J Obstet gynaecol 1990; 97: 734-9.

83.- Reid P, Coker A, Coltart R. **Assessment of menstrual blood loss using a pictorial chart: a validation study.** Br J Obstet Gynaecol 2000; 107: 320-2.

Bibliografia

- 84.- Deeny M, Davis JA. **Assessment of menstrual blood loss in women referred for endometrial ablation.** Eur J Obstet Reprod Biol 1994; 7: 179-80.
- 85.- Chadha Y, Mollinson J, Howie F. **Guidelines in gynaecology: evaluation in menorrhagia and in urinary incontinente.** Br J Obstet Gynaecol 2000; 107: 535-43.
- 86.- Lampling DL, Rowe P, Clarke A. **Development and validation of the menorrhagia outcomes questionnaire.** Br J Obstet Gynaecol 1998; 105: 766-79.
- 87.- Shaw RW, Brickley MR, Evans L. **Perceptions of women on the impact of menorrhagia on their health using multi-attribute utility assessment.** Br J Obstet Gynaecol 1998; 105: 1155-9.
- 88.- Gleeson N, Devitt M, Buggy F, Bonnar J. **Menstrual blood loss measurement with gynaeseal.** Aust NZ J Obstet Gynaecol 1993; 33: 7.
- 89.- Cheng M, Kung R, Hannah M. **Menses Cup evaluation study.** Fertil Steril 1995; 64: 661-3.
- 90.- Pendergrass PB, Scott JN, Ream JL. **A rapid, non invasive method for evaluation of total menstrual loss.** Gynecol Obstet Invest 1984; 17: 174-8.
- 91.- Hallberg L, Nilsson L. **Constancy of individual menstrual blood loss.** Acta Obstet Gynecol Scand 1964; 43: 352-9.

Bibliografia

- 92.- Haynes PJ, Hodgson H, Anderson ABM. **Measurement of menstrual blood loss in patients complaining menorrhagia.** Br J Obstet Gynecol 1977; 84: 763-8.
- 93.- Higham JM, Shaw RW. **Clinical associations with objective menstrual blood volumen.** Europ J Obstet Gynecol 1999; 82: 73-6.
- 94.- Chimbira TH, Anderson AB, Turnbull AC. **Relation between measured menstrual blood loss and patient's subjective assessment of loss, duration of bleeding, number of sanitary towels used, uterine weight and endometrial surface area.** Br J Obstet Gynaecol 1980; 87: 603-9.
- 95.- World Health Organization. **Special Programme of Research Development and Research Training in Human Reproduction: task force on the safety regulating method TCu 380A, TCu 220C and Multiload 250 and Nova T IUDs at 3,5 and 7 years of use- results from three randomized multicenter trials.** Contraception 1990; 42(2): 141-58.
- 96.- Barer AP, Fowler WM. **The blood Loss during normal menstruation.** Am J Obstet Gynecol 1936; 31: 979.
- 97.- Warner P, Critcheley OD, Lumsden MA, Campbell-Brown M, Duoglas A, Murray G. **Referral for menstrual problems: a cross sectional survey of symptoms, reasons for referral and management.** BMJ 2001; 323: 24-8.
- 98.- Hurskainen R, Aalto AM, Teperi J. **Psychosocial and other characteristics of women complining of menorrhagia with and without actual increased menstrual blood loss.** Br J Obstet Gynaecol 2001; 188: 281-5.

Bibliografía

- 99.- Granlesse J. **Personality, sexual behaviour and menstrual symptoms and their relevance to clinically presenting with menorrhagia.** Person vid Diff 1990; 11: 379-90.
- 100.- Geenberg M. **The meaning of menorrhagia. An investigation in association between the complaint of menorrhagia and depression.** J Psychosom Res 1983; 27: 209-14.
- 101.- Sainsbury P. **Psychosomatic disorders and neurosis in out patient tending a general hospital.** J Psychosom Res 1960; 4: 261-73.
- 102.- Fraser IS, McCarron G. **Blood and total fluid content of menstrual discharge.** Obstet Gynecol 1985; 65: 194-8.
- 103.- Stabinsky SA, Einstein M, Breen JL. **Modern treatments of menorrhagia attributable to dysfunctional uterine bleeding.** Review article. Obstet and Gynecol Surv. 1999; 54(1): 61-72.
- 104.- Duckitt K. **Guideliness promote effective general practitioner treatment of menorrhagia.** Guidelines in practice. 1999; 2: 19-26.
- 105.- Flórez J. **Farmacología humana.** 2ª ed. Barcelona: Masson-Salvat Medicina; 1994.
- 106.- Higham JM, Shaw RW. **Risk-benefit assessment of drugs used for the treatment of menstrual disorders.** Drug Safety 1991; 6: 183-91.
- 107.- National advisory Committee on health and disability. **Guidelines for the management of heavy menstrual bleeding.** New Zealand: Wellington The Committee; 1998.

Bibliografía

- 108.- Scott S. **Cost effective prescribing for menorrhagia.** Prescriber 1999; 10: 95-6.
- 109.- Prentice A. **Medical management of menorrhagia.** BMJ 1999; 319:1343-5.
- 110.- Dunn CJ, Goa KL. **Tranexamic acid: a review of its use in surgery and other indications.** Drugs 1999; 57 (6): 1005-32.
- 111.- Lethaby A, Farquhar C, Cooke I. **Antifibrinolíticos para el sangrado menstrual abundante** (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2001 Número 3. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>.
- 112.- Kriplani A, Kulshrestha V, Agarwal N, Diwakar S. **Role of tranexamis acid in management of dysfunctional uterine bleeding in comparison with medroxyprogesterone acetate.** J Obstet Gynaecol 2006; 26(7): 673-8.
- 113.- Bonnar J, Sheppard BL. **Treatment of menorrhagia during menstruation: randomised cantrolled trial of rthamsylate, mefenamic acid and tranexamic acid.** BMJ 1996; 313: 579-82.
- 114.- Irvine GA, Cameron IT. **Medical management of dysfunctional uterine bleeding.** Bailliens Best Pract Res Clin Obstet Gynecol 1999; 13: 189-202.
- 115.- Shaw RW. **Assesment of medical treatments for menorrhagia.** Br J Obstet Gynaecol 1994; 101 (Suppl 11): 15-8.
- 116.- Wellington K, Wagstaff AJ. **Tranexamic acid: a review of its use in the management of menorrhagia.** Drugs 2003; 63(13): 1417-33

Bibliografia

- 117.- Wihkler UH. **The effect of tranexamic acid on the quality of women with heavy menstrual bleeding.** Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2001; 99: 238-43.
- 118.- Preston JT, Adams EJ, Smith SK. **Comparative study of tranexamic acid and norethisterone in treatment of ovulatory menorrhagia.** Br J Obstet Gynaecol 1995; 102: 401-6.
- 119.- Rybo G. **Tranexamic acid therapy effective treatment in heavy menstrual bleeding: clinical update on safety** . Therapeutic Advances 1991; 4: 1-8
- 120.- Sundström A, Seaman H, Kieler H, Alfredsson L. **The risk of venous thromboembolism associated with the use of tranexamic acid and other drugs used to treat menorrhagia: a case- control study using the General Practice research database.** BJOG 2009; 116(1): 91-7.
- 121.- Fender GRK, Prentice A, Gorst T. **Randomised controlled trial of educational package on management of menorrhagia in primary care: the Anglia menorrhagia education study.** BMJ 1999; 318: 1246-50.
- 122.- Ylikorkaka O, Vilnikka L. **Comparison between antifibrinolytic and antiprostaglandin treatment in the reduction of increased menstrual blood loss in women with intrauterine contraceptive devices.** Br J Obstet Gynaecol 1983; 90: 78-83.
- 123.- Dockeray CJ, Sheppard BL, Bonnar J. **Comparison of mifepristone and danazol in the treatment of established menorrhagia.** Br J Obstet Gynaecol 1989; 96: 840-4.

Bibliografía

124.- Comino Delgado R, Fernández Lorente JR. **Tratamiento médico de la HUD.** En: Comino Delgado R, editor. Hemorragia Uterina Disfuncional. Barcelona: JR Proas S.A.; 1993, p. 293-311.

125.- Coulter A, Kelland J, Peto V, Rees MCP. **Treating menorrhagia in primary care. An overview of drug trial a survey of prescribing practice.** Int J Technol Assess Health Care 1995; 11(3): 456-71.

126.- Lethaby A, Augood C, Duckitt K, Farquhar C. **Fármacos antiinflamatorios no esteroides para la menorragia** (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2001 Número . Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>.

127.- Faquhar CM, Kimble RM. **How do Mew Zealand Gynecologists treat menorrhagia?** Aust N Z J Obstet Gynecol 1996; 36: 444-7

128.- Grimes DA, Hubacher D, Lopez LM, Schulz KF. **Fármacos antiinflamatorios no-esteroides para la menorragia o el dolor asociados con el uso del dispositivo intrauterino** (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2006 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>.

129.- Garay RP, Chiavaroli C, Hannaert P. **Terapheutic efficacy and mechanism of action of ethamsylate and mefenanic acid in dysfunctional uterine bleeding.** Br J Obstet Gynaecol 1991;98:707-11.

130.- Fraser IS, McCarron G. **Randomized trial of two hormonal and two prostaglandin-inhibiting agents in women with a complaint of menorrhagia.** Australia and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology 1991; 31(1): 66-70.

Bibliografía

131.- Larsson G, Milson I, Lindstedt G, Rybo G. **The influence of a low dose combined oral contraceptive on menstrual blood loss and iron status.** Contraception 1992; 46: 327-34.

132.- Iyer V, Farquhar C, Jepson R. **Pastillas anticonceptivas orales para el sangrado menstrual abundante** (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2000 Número 2. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>.

133.- Hickey M, Higham J, Fraser IS. **Progestágenos versus estrógenos y progestágenos para el sangrado uterino irregular asociado con la anovulación** (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2000 Número 2. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>.

134.- Kirkland JL, Murthy L, Stancel GM. **Progesterone inhibits the estrogen-induced expression of c-fos messenger ribonucleic acid in the uterus.** Endocrinology 1992; 130: 3223.

135.- Lethaby A, Irvine G, Cameron I. **Progestágenos cíclicos para el sangrado menstrual grave** (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2000 Número 2. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>.

136.- Fraser IS. **Treatment of ovulatory and anovulatory dysfunctional uterine bleeding with oral progestogens.** Aust NZJ Obstet Gynaecol 1990; 30: 343-6.

137.- Saarikoski S, Yliskoski M, Penttilä I. **Sequential use of norethisterone and natural progesterone in premenopausal bleeding disorders.** Maturitas 1990; 12: 89-97.

Bibliografía

138.- Bergquist A, Rybo G. **Treatment of menorrhagia with intrauterine release of progesterone.** Br J Obstet Gynaecol 1983; 90: 255-8.

139.- Monteiro I, Bahamondes L, Díaz J. **Therapeutic use of levonorgestrel-releasing intrauterine system in women with menorrhagia: a pilot study.** Contraception 2002; 65: 325.

140.- Harrison-Woolrych M, Raine JM. **LNG IUDs can be left place for 5 years?** BMJ 1998; 317: 149.

141.- Faundes A, Alvarez F, Diaz J. **A latin american experience with LNG IUD.** Ann Med 1993; 25: 149-53.

142.- Sivin I, Stern J. **Health during prolonged use of LNG 20 µg/day and the copper TCu 380 Ag intrauterine contraceptive devices.** Fertil Steril 1994; 61: 70-7.

143.- Lukkainen T, Tapani J. **The levonorgestrel intrauterine system: therapeutic aspects.** Steroids 2000; 65: 699-702.

144.- Mauro T, Lauag-Fernández JB, Pakarinen P, Murakoshi H, Spitz IM, Johansson E. **Effects of LNG-IUDs on proliferation and apoptosis in the endometrium.** Hum Reprod 2001; 16: 2103-8.

145.- Xiao B, Zeng T, Shangchun WS, Sun H, Xiao N. **Effect of LNG IUDs on hormone profile and menstrual pattern after long term use.** Contraception 1995; 51: 359-65.

146.- Bromham DR. **Choosing and fitting an intrauterine contraceptive.** Diplomate 1996; 3: 292-7.

Bibliografia

- 147.- Bromham DR. **New developments with IUDs: devices, patients and their management.** Br J Fam Plann 1991; 15: 34-41.
- 148.- Lukkainen T. **The LNG releasing IUD.** Br J Fam Plann 1993; 19: 221-4.
- 149.- Bromham DR. **Gynaecological aspects. Mirena Launch symposium** Contraception for the 21 st Century 16 th May 1995, London 4: 7-10.
- 150.- Davie J. **Developments in contraception: new hormone delivery systems.** The Diplomate 1996; 3: 184-90.
- 151.- Lukkainen T, Allonen H, Hukkamaa M. **Five years experience with LNG releasing IUDs.** Contraception 1986; 33: 139-48.
- 152.- Nilsson CG, Lukkainen T, Diaz J, Allonen H. **Intrauterine contraception with LNG: a comparative randomised clinical performance study.** Lancet 1981; 1: 577-80.
- 153.- Andersson K, Rybo G. **LNG IUDs in the treatment of menorrhagia.** Br J Obstet Gynaecol 1991; 97: 690-4.
- 154.- Faundes A, Alvarez F, Brache V, Tejada AS. **The role of the levonogestrel IUD in the prevention and treatment for iron deficiency anemia during fertility regulation.** Int J Gynecol Obstet 1998; 26: 429-33.
- 155.- Nilsson CG. **Fertility after discontinuation of LNG releasing intrauterine devices.** Contraception 1982; 25: 273-8.

Bibliografía

- 156.- Sivin I, Álvarez F, Diaz J. **Intrauterine contraception with copper and with levonorgestrel: a randomised study of the T Cu 380 Ag and LNG 20 µg/day devices.** Contraception 1984; 30: 443-56.
- 157.- Stewart A, Cummins C, Gold L, Jordan R, Phillips W. **The effectiveness of the LNG-IUDs in menorrhagia: a systematic review.** Br J Obstet Gynecol 2001; 108: 74-86.
- 158.- Lázaro J, Rubio D, Paniagua JJ, Montoya L. **Sistema intrauterino de liberación de levonorgestrel en el tratamiento de la hemorragia uterina disfuncional.** Clin Invest Gin Obst 2003; 30(5): 148-51.
- 159.- Lukkainen T, Allonen H, Haukkamaa M. **Effective contraception with the levonorgestrel releasing intrauterine device. 12 month report of a Europe multicenter study.** Contraception 1987; 36: 169-79.
- 160.- Sivin I, El Mahgoub S, McCarthy T. **Long term contraception with the levonorgestrel 20 µg/day and the copper T Cu 380 Ag intrauterine devices: a five years randomized study.** Contraception 1990; 42: 361-78.
- 161.- Andersson K, Odland V, Rybo G. **Levonorgestrel releasing and copper releasing (NovaT) IUDs during five years of used: a randomised comparative trial.** Contraception 1994; 49: 56-72.
- 162.- Lethaby AE, Cooke I, Rees M. **Sistemas intrauterinos liberadores de progestágenos/progesterona para el sangrado menstrual abundante** (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2000 Número 2. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>.

Bibliografía

163.- Irvine GA, Campbell-Brown MB, Lumsden MA, Heikkila A, Walker JJ, Cameron IT. **Randomised comparative study of the LNG intrauterine device and Norethisterone for the treatment of idiopathic menorrhagia.** Br J Obstet Gynaecol 1998; 105(6): 592-8.

164.- Küçük T, Ertan K. **Continuous oral or intramuscular AMP versus the levonorgestrel releasing intrauterine system in the treatment of perimenopausal menorrhagia** 2008; 35(1):57-60.

165.- Endrikat J, Shapiro H **A Canadian multicentre study comparing the efficacy of a levonorgestrel releasing intrauterine system to an oral contraceptive in women with idiopathic menorrhagia.** J Obstet Gynaecol Can 2009; 31(4): 340-7

166.- Barrington JW, Bowen Simpkins. **The role of LNG-IUD in the management of menorrhagia.** Br J Obstet Gynaecol 1997; 104: 614-6.

167.- Läheemäki P, Haukkama M, Puolakka. **Open randomised study of use of LNG-IUD as alternative to hysterectomy.** Br Med J 1998; 31: 1122-6.

168.- Hidalgo M, Bahamondes L, Perrotti M, diaz J, Dantas-Monteiro C, Petta C. **Bleeding patterns and clinical performance of the levonorgestrel-intrauterine system (Mirena) up to two years.** Contraception 2002; 65: 129-35

169.- Barrington JW, Arunkalaivanam AS. **Comparación entre sistema de tratamiento intrauterino con levonorgestrel y la ablación térmica con balón en el tratamiento de la menorragia.** Eur J Obstet Gynecol 2003; 3: 242-4

Bibliografía

170.- Lázaro J, de la Fuente P, Montoya L, Repullés M **Resección endometrial y el sistema uterino de liberación de LNG en el tratamiento de la HUD**. Prog Obstet Ginecol 2003; 46(9): 377-81

171.- Romer T. **Prospective comparison study of levonorgestrel IUD vs roller-ball endometrial ablation in the management of refractory recurrent hypermenorrhea**. Eur J Obstet Gynecol reprod Biol 2000; 90:27

172.- Olav Iste, MD **Treatment of menorragia with the LNG-IUS vs endometrial resection** Fertility and Sterility 2001; 76: 304-9

173.- Crosignani PG, Vercellini P, Mosconi P, Oldani S, Cortesi I, De Giorgi O. **LNG IUDs vs hysteroscopic endometrial resection in the treatment of dysfunctional uterine bleeding**. Obstet Gynecol 1997; 90: 257-63.

174.- Vercellini P, Aimi G, Panazza S, De Giorgi O, Pesole A, Crosignani PG. **A levonorgestrel-releasing intrauterine system for the treatment of dysmenorrhea associated with endometriosis: a pilot study**. Fertil Steril 1999; 72(3): 505-8.

175.- Fedele L, Bianchi S, Zanconato G, Portuese A, Raffaelli R. **Use of a levonorgestrel-releasing intrauterine device in the treatment of rectovaginal endometriosis**. Fertil Steril 2001; 75(3): 485-8.

176.- Fong YF, Singh K. **Medical treatment of a grossly enlarged adenomyotic uterus with the levonorgestrel-releasing intrauterine system**. Contraception 1999; 60(3): 173-5.

177.- Bahamondes L, Ribeiro-Huguet P, Cursino de Andrade K. **Levonorgestrel-releasing intrauterine system as a therapy for**

Bibliografía

endometrial hyperplasia and carcinoma. Acta Obstet Gynecol Scand 2003; 82: 580-2.

178.- Randall TC, Kurman RJ. **Progestin treatment of atypical hyperplasia and well-differentiated carcinoma of the endometrium in women under age 40.** Obstet Gynecol 1997; 90: 434-40.

179.- Kim YB, Holschneider CH, Ghosh K, Nieberg RK, Montz FJ. **Progestin alone as primary treatment of endometrial carcinoma in premenopausal women. Report of seven cases and review of the literature.** Cancer 1997; 79: 320-7.

180.- Imai M, Jobo T, Sato R, Kawaguchi M, Kuramoto H. **Medroxyprogesterone acetate therapy for patients with adenocarcinoma of the endometrium who wish to preserve the uterus- usefulness and limitations.** Eur J Gynaecol Oncol 2001; 22: 217-20.

181.- Sardi J, Anchezar Henry JP, Panicer G, Gómez Rueda N, Vighi S. **Primary hormonal treatment for early endometrial carcinoma.** Eur J Gynaecol Oncol 1998; 19: 565-8.

182.- Kaku T, Yoshikawa H, Tsuda H, Sakamoto A, Fukunaga M, Kuwabara Y et al. **Conservative therapy for adenocarcinoma and atypical endometrial hyperplasia of the endometrium in young women: central pathologic review and treatment outcome.** Cancer Lett 2001; 167: 39-48.

183.- Figueroa-Casas PR, Ettinger B, Delgado E, Javkin A, Vieder C. **Reversal by medical treatment of endometrial hyperplasia caused by estrogen replacement therapy.** Menopause 2001; 8: 420-3.

Bibliografia

- 184.- Perino A, Quartararu P, Catinella E, Genova G, Cittadini E. **Treatment of endometrial hyperplasia with LNG-IUS**. Acta Eur Fertil 1987; 18: 137-40.
- 185.- Sacrselli G, Tantini C, Colafranceschi M. **Levonogestrel-novaT and precancerous lesions of the endometrium**. Eur J Gynaecol Oncol 1988; 9: 284-6.
- 186.- Fedele L, Bianchi S, Raffaelli R, Portuese A, Dorta M. **Treatment of adenomyosis-associated menorrhagia with a levonorgestrel-releasing intrauterine device**. Fertility and Sterility, 1997; 68 (3): 426-9.
- 187.- Azziz R. **Adenomyosis: current perspectives**. Obstet Gynecol Clin North Am 1989; 16: 221-35.
- 188.- Ardnold LL, Ascher SM, Scruefer JJ, Simon JA. **The nonsurgical diagnosis of adenomyosis**. Obstet Gynecol 1995; 86: 461-5.
- 189.- van der Walt LA, Sanfilippo JS, Siegel JE, Wittliff JL. **Estrogen and progestin receptors in human uterus: referente ranges of clinical conditions**. Clin Physiol Biochem 1986; 4: 217-28.
- 190.- Raudaskoski TH, Lahti E, Kauppila AJ. **Transdermal estrogen with a levonorgestrel-releasing intrauterine device for climacteric complaints: clinical and endometrial responses**. Am J Obstet Gynecol 1995; 172:114-9.
- 191.- Andersson K, Mattson LA, Rybo G, Stadberg E. **Intrauterine release of levonorgestrel- a new way of adding progestogen in hormone replacement therapy**. Obstet Gynecol 1992; 79: 963-7.

Bibliografía

- 192.- Chi IC, Farr G. **The non-contraceptive effects of the LNG IUDs.** Adv Contraception 1994; 10: 271-85.
- 193.- Hollingworth B, Guillebaud J. **The levonorgestrel intrauterine device.** The Diplomat 1994; 1: 247-51.
- 194.- Brach V, Faundes A, Alvarez F, Cochon L. **Nonmenstrual adverse events during use of implantable contraceptives for women: data from clinical trials.** Contraception 2002; 65: 63-74.
- 195.- Panay N, Studd J. **Problems with HTR: progestogen side effects.** The Diplomat 1998; 5: 37-45.
- 196.- Barbosa I, Olsson SE, Odland V et al. **Ovarian function after seven years' use of a LNG IUD** Adv Contracept 1995; 11: 85-95.
- 197.- Jarvela I, Tekay A, Jouppila P. **The effect of a levonorgestrel releasing intrauterine system on uterine artery blood flow, hormone concentrations and ovarian cyst formation in fertile women.** Hum Reprod 1998; 13: 3379-83
- 198.- Borgfeldt C, Andolf E **Transvaginal sonographic ovarian findings in a random sample of women 25-40 years old.** Ultrasound Obstet Gynecol 1999; 13: 345-50
- 199.- Pakarinen P, Suvisaari J, Luukainen MD, Lähteenmäki P. **Intracervical and fundal administration of LNG for contraception: endometrial thickness, patterns of bleeding and persisting ovarian follicles.** Fertility and Sterility 1997; 68: 59-64.

Bibliografía

200.- Bahamondes L, Hidalgo M, Petta CA. **Enlarged Ovarian Follicles in user of a Levonorgestrel-releasing intrauterine system and Contraceptive Implant.** J Reprod Med 2003; 48 (8): 637-40.

201.- Beaumont H, Augood C, Duckitt K, Lethaby A. **Danazol para el sangrado menstrual abundante** (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2007. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>.

202.- Sowter MC, Lethaby A, Singla AA. **Agentes preoperatorios de adelgazamiento del endometrio antes de la destrucción endometrial debido a la menorrhagia** (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2000 Número 2. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>.

203.- Gardner RL, Shaw RW. **LHRH analogues in the treatment of menorrhagia.** In Shaw RW ed. **Dysfunctional uterine bleeding.** Carnforth: Parthenon Press, 1990: 149.

204.- Turnbull AC, Rees MC. **Gestrinone in the treatment of menorrhagia.** Br J Obstet Gynaecol 1990; 97: 713-5.

205.- Kadir RA, Lee CA, Sabin CA. **DDAVP nasal spray for treatment of menorrhagia in women with inherited bleedings disorders: a randomized placebo-controlled crossover study.** Haemophilia 2002; 81(6): 787-93

206.- Edlund M, Blombäck M, Fried G. **Desmopressin in the treatment of menorrhagia in women with no common coagulation factor deficiency but with prolonged bleeding time.** Blood coagul Fibrinolysis 2002; 13(3): 225-31

Bibliografia

- 207.- Fraser IS, Prte RJ, Kouides PA, Kukes AS. **A benefit-risk review of systemic haemostatic agents: part 2: in excessive or heavy menstrual bleeding.** Drug Saf 2008; 31(4): 275-82.
- 208.- Kouides PA, Byans VR, Philipps CS. **Multisite management study of menorrhagia with abnormal laboratory haemostasis: a prospective crossover study of intranasal desmopresin and oral tranexamic acid.** Br J Haematol 2009; 145(2):212-20
- 209.- Lakha F, Ho PC. **A novel estroegn-free oral contraceptive pill for women: multicentre, double blinding randomized controlled trial of mifepristone and progesterone only pill (LNG).** Hum Reprod 2007; 22(9):2428-36
- 210.- Devore GR, Owens O, Kase N. **Use of intravenous Premarin in the treatment of dysfunctional uterine bleeding a double blinding randomized control study.** Obstet Gynecol 1982; 59:285
- 211.- Zreik,TG, Odunsi K, Cass I. **A case of fatal pulmonary thromboembolism associated with the use of intravenous estrogen theraphy.** Fertil Steril 1999; 71:373
- 212.- Munro MG, Mainor N, Basu R. **Oral medroxyprogesterone acetate and combination oral contraceptives for acute uterine bleeding: a randomized controlled trial.** Obstet Gynecol 2006; 108:924
- 213.- Bayer S, Decherney A. **A clinical manifestations and treatment of dysfunctional uterine bleeding.** JAMA 1993; 269: 1823

Bibliografia

214.- Aksu F, Madazli R, Budak E. **High dose AMP for the treatment of dysfunctional uterine bleeding in 24 adolescents.** Aust NZ J Obstet Gynaecol 1997; 37: 228

215.- Coulter A, Peto V, Doll H. **Patient's preferences and general practitioners' decisions in the treatment of menstrual disorders.** Fam Pract 1994; 11: 67-74

216.- Marshall S, Hardy RJ, Kuh D. **Socioeconomic variation in hysterectomy up to age 52: national, population based, prospective cohort study.** BMJ 2000; 320: 1579.

217.- Cooper KG, Grant AM, Garrat AM. **The impact of using a partially randomised patient preference design when evaluating alternative managements for heavy menstrual bleeding.** Br J Obstet Gynaecol 1997; 104: 1367-73.

218.- Cooper KG, Jack SA, Parkin DE, Grant AM. **Five year follow up of women randomised to medical management of transcervical resection of the endometrium for heavy menstrual loss: clinical and quality of life outcomes.** Br J Obstet Gynaecol 2001; 108: 1222-8.

219.- Goldrath MM, Shorman AL **Office hysteroscopy and suction curetaje: can we eliminate hospital diagnostic dilatation and curetaje.** Am J Obstet Gynecol 1985; 152: 220

220.- Loffer F **Hysteroscopy with selective endometrial sampling compare with D&C for abnormal uterine bleeding** Obstet Gynecol 1989; 73: 16-20

Bibliografía

- 221.- Brooks PG, Serden SP **Hysteroscopy findings after unsuccessful dilatation and curettage for abnormal uterine bleeding** Am J Obstet Gynecol 1988; 158: 1354-7
- 222.- Haynes PJ, Hodgson H, Anderson AB, Turnbull AC. **Measurement of menstrual blood loss in patients complaining of menorrhagia.** Br J Obstet Gynaecol 1977; 84: 763-8.
- 223.- Zipper JA, Stachetti E, Medel M. **Human fertility control by transvaginal application of quinacrine on the fallopian tube.** Fertil Steril 1970; 21: 581-9.
- 224.- Zipper JA, Medel M, Pastene L, Rivera M. **Intrauterine instillation of chemical cytotoxic agents for tubal sterilization and treatment of functional metrorrhagias.** In J Fertil 1969; 14: 280-8.
- 225.- Stevenson TC, Taylor DS. **Effect of methyl cyanocrylate tissue adhesive on the human fallopian tube and endometrium.** J Obstet Gynecol Br Commwlt 1972; 79: 1028-9.
- 226.- Rongy AJ. **Radicem therapy in benign uterine bleeding.** J Mt Sinai Hosp 1947; 14: 569-75.
- 227.- Crossen RJ, Crossen HS. **Radiation therapy for uterine myoma.** JAMA 1947; 133: 593-9
- 228.- Droegemueller W, Greer B, Makowski E. **Preliminary observations of cryocoagulation of the endometrium.** Am J Obstet Gynecol 1970; 107: 156-61

Bibliografía

- 229.- Droegemueller W, Greer B, Makowski E. **Cryosurgery in patients with dysfunctional uterine bleeding.** Obstet Gynecol 1971; 38: 256-7
- 230.- Droegemueller W, Makowski E, Macsalka R. **Destruction of the endometrium by cryosurgery.** Am J Obstet Gynecol 1971; 107: 467-9
- 231.- Droegemueller W, Makowski E, Macsalka R. **Destruction of the endometrium by cryosurgery.** Am J Obstet Gynecol 1972; 110: 257-9
- 232.- Droegemueller W, Greer BE, Davis JR, Makowski EL, Chuapil N, Polland A. **Cryocoagulation of the endometrium at the uterine cornua.** Am J Obstet Gynecol 1978; 131: 1-9
- 233.- Schenker JG, Polishuk WZ. **Regeneration of the rabbit endometrium after cryosurgery.** Obstet Gynecol 1972; 40: 38-45.
- 234.- Polishuk WZ, Schenker JG. **Induction of intrauterine adhesion in the rabbit with autogenous fibroblast implant.** Am J Obstet Gynecol 1973; 115: 789-94.
- 235.- Polishuk WZ. **Endometrial regeneration and adhesions formations.** S Afr Med J 1975; 11: 849-51
- 236.- Schenker JG, Nicosia SV, Polishuk WZ, Garcia CR. **An “in vitro” fibroblast-enriched sponge preparation for induction of intrauterine adhesion.** Israel J Med Sci 1975; 11: 849-51.
- 237.- Pantaleoni D. **On endoscopic examination of the cavity of the womb.** The medical Press and Circular 1869; 8: 26-7

Bibliografía

- 238.- Neuwirth RSA. **New technique for and additional experience with hysteroscopic resection of submucous fibroids.** Am J Obstet Gynecol 1978; 131 (1): 91-4
- 239.- Goldrath MH, Fuller T, Segal S. **Laser photovaporisation of the endometrium for the treatment of menorrhagia.** Am J Obstet Gynecol 1981; 140: 14-9.
- 240.- Davis JA. **Hysteroscopic endometrial ablation with the neodymium-YAG laser.** Br J Obstet Gynaecol 1989; 96: 928-32.
- 241.- De Cherney A, Poland ML. **Hysteroscopic management of intrauterine lesions and intractable uterine bleeding.** Obstet Gynecol 1983; 61: 392-7.
- 242.- Magos A, Baumann R, Turnbull AC. **Transcervical resection of the endometrium in women with menorrhagia.** BMJ 1989; 298: 1209-12.
- 243.- Lomano JM. **Photocoagulation of the endometrium with the Nd:YAG laser for treatment of menorrhagia. A report of ten cases.** J Reprod Med 1986; 31: 148-50.
- 244.- Vancaille MD. **Electrocoagulation of the endometrium with the ball-end rectoscope.** Obstet Gynecol 1987; 70: 688-90
- 245.- Loffer FD. **Laser ablation of the endometrium.** Obstet Gynaecol Clin North America 1988; 15: 77-89
- 246.- **Documentos de consenso. SEGO 2001** Ablación endometrial. Disponible en: www.prosego.es

Bibliografía

- 247.- Lewis BV. **Guidelines for endometrial ablation.** Br J Obstet Gynecol 1994; 101: 470-3
- 248.- Preutthipan S, Herabutya Y. **Vaginal Misoprostol for cervical priming before operative hysteroscopy: a randomized controlled trial.** Obstet Gynecol 2000; 96 (6): 890-4.
- 249.- Argudo-Pechuan J, Rodenas J, Moraga R, Gilabert J Monleón J, Argudo Millán A. **Preparación cervical en el aborto del primer trimestre: médica vs mecánica.** Prog Obstet Ginecol 2000; 43: 545-54
- 250.- Pyper RJD, Haeri AD. **A review of 80 endometrial resections for menorrhagia.** Br J Obstet Gynaecol 1991; 98: 1049-54.
- 251.- Parazzini F, Vercellini P, De Giorgi O, Pesole A, Rcci E, Crosignani PG. **Efficacy of preoperative medical treatment in facilitating hysteroscopic endometrial resection, myomectomy and metroplasty: literatura review.** Hum Reprod 1998; 13 (9): 2592-7.
- 252.- Vercellini P, Perino P, Cosonni R, Oldani S, Parazzini F, Crosignani PG. **Goserelin Depot Treatment Before Endometrial Resection** J Am Assoc Gynecol Laparosc 1996; 3 (4): 553
- 253.- Yin CS, Wei RY, Chao TC, Chan CC; **Hysteroscopic endometrial ablation without endometrial preparation** Int J Gyneacol Obstet 1998; 62 (2): 167-72.
- 254.- Garry G, Shelley-Jones D, Mooney P, Phillips G. **Six hundred endometrial laser ablations.** Obstet Gynecol 1995; 85: 24-9
- .

Bibliografia

- 255.- Lomano JM; **Photocoagulation of the endometrium with Nd-YAG laser in the treatment of the menorrhagia.** J Reprod Med 1988; 31: 148-50
- 256.- Loffer FD. **Hysteroscopic endometrial ablation with Nd-YAG in the treatment of menorrhagia.** J Reprod Med 1987; 31: 148-50
- 257.- Garry R. **Endometrial laser ablation.** Baillere's Clinical Obstetrics and Gynaecology 1995; 9 (2): 317-28.
- 258.- Hawe J, Phillips G, Garry R. **Cavaterm thermal ballon ablation for the treatment of menorrhagia.** Br J Obstet Gynaecol 1999; 106: 1143-8.
- 259.- Meyer WR, Walsh BW, Grainger DA. **Thermal Ballon and rollerball ablation to trat menorrhagia: a multi-center comparison.** Obstet Gynecol 1998; 92: 98-103
- 260.- Gringer D, Tjaden B. **Thermal Ballon and rollerball ablation to treat menorrhagia: Two years results froma multicenter prospective, randomized clinical trial.** J Am Assoc Gynecol Laparosc 2000; 7: 175-9
- 261.- Loffer ED. **Three-year comparison of thermal ballon and rollerball ablation in treatment of menorrhagia.** J Am Assoc Laparosc 2007; 8: 48-54
- 262.- Loffer FD, Grainger D. **Five year follow-up of patients participating in a randomized trial of uterine ballon therapy versus rollerball ablation for tratment of menorrhagia.** J Am Assoc Gynecol laparosc 2002; 9: 429-35

Bibliografía

263.- Bongers MY, Mol BWJ, Brölmann. **Isballon ablation as effective as endometrial electro-resection in the treatment of menorrhagia?** J Lap Adv Surg Techn 2000; 10: 85-92

264.- Gervaise A, Fernández H, Capella Allouc S. **Thermal balloon ablation versus endometrial resection for the treatment of abnormal uterine-bleeding.** Hum reprod 1999; 14: 2473-7

265.- Romer T. **The treatment of recurrent menorrhagias Carvaterm balloon-coagulation versus rollerball endometrial ablation- a prospective randomized comparative study.** Zentrallbl Gynakol 1998; 120: 511-4

266- Jiménez JS, Martín I, de la Fuente L. **Severe menorrhagia due to Glanzmann thrombasthenia treated with Hidrothermal ablation.** J Am Assoc Gynecol Laparosc 2000; 7: 265-8.

267.- Bustos-López HH, Baggish M, Valle RF. **Assesment of the safety of intrauterine instillation of heated saline for endometrial ablation.** Fertil Steril 1998; 96: 155-60

268.- Cooper KG, Bain C, Parkin DC. **Comparison of microwave endometrial ablation and transcervical resection of the endometrium for treatment of heavy menstrual loss: a randomised trial.** Lancet 1999; 354: 1859-63.

269.- Hogson DA, Feldberg IB, Sharp N. **Microwave endometrial ablation: a development, clinical trial and outcomes at three years.** Br J Obstet Gynaecol 1999; 106: 684-94.

Bibliografia

- 270.- Downes E, O'Donovan P. **Microwave endometrial ablation in the management of menorrhagia: current status.** Cur Op Obstet Gynecol 2000; 12: 293-6
- 271.- Bain C, Cooper KG, Parkin DE. **Microwave and ablation versus endometrial resection: a randomized controlled trial.** Obstet Gynecol 2002; 99: 983-7
- 272.- Thijssen RFA. **Radiofrequency induced endometrial ablation: an update.** Br J Obstet Gynaecol 1997; 104: 608-13.
- 273.- Phipps JH, Lewis BV, Roberts T. **Treatment of functional menorrhagia by radiofrequency induced thermal endometrial ablation.** Lancet 1990; 335: 374-6.
- 274.- Phipps JH, Lewis V. **Radiofrequency Endometrial Ablation.** En: Sutton C Diamond M (Eds) Endoscopic Surgery for gynaecologists. London: WB Saunders Company LTD; 1993.p. 365-71.
- 275.- Donnez J, Polet R, Mathieu PE, Konwitz E, Nisolle M, Casanas-Roux F. **Endometrial laser interstitial hypertermy. A potential modality for endometrial ablation.** Obstet Gynecol 1996; 87: 459-64.
- 276.- Donnez J, Polet R. **Endometrial laser intrauterine thermotherapy: the first series of 100 patients observed for 1 year.** Fertil Steril 2000; 74: 791-6
- 277.- Gannon MJ, Brown SB. **Photodynamic therapy and its applications in gynaecology.** Br J Obstet Gynaecol 1999; 106: 1246-54.

Bibliografía

278.- Pittrof R, Majid S, Murray A. **Transcervical endometrial cryoablation for menorrhagia**. Int J Obstet Gynaecol 1994; 47: 135-40.

279.- Dovak JD, Willens J. **Endometrial cryoablation with ultrasound visualization in women undergoing hysterectomy**. J Am Assoc Gynecol Laparosc 2000; 7: 89-93

280.- Korn AP. **Endometrial cryoablation and thermal ablation**. Clin Obstet Gynecol 2000; 43: 575

281.- Cooper J, Gimpelson R, Laberge P . **A randomized, multicenter trial of safety and efficacy of the Novasure System in the treatment of menorrhagia**. J Am Assoc Gynecol Laparosc 2002; 9: 418-28

282.- Gallinat A. **Novasure Impedance controlled endometrial ablation system. Long term follow up results in 107 patients**. Abstracts of the global Congress of Minimally Invasive Gynecology J Minim Invasive Gynecol. 2005; 12 (5 Suppl): 51-124

283.- Lethaby A, Shepperd S, Cooke I, Farquhar C. **Resección y ablación endometrial versus histerectomía para el sangrado menstrual profuso** (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 200 Número 3. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>.

284.- Lethaby A, Hickey M, Garry R. **Técnicas de destrucción endometrial para la menorragia** (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2005 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>.

Bibliografía

- 285.- Cooper J, Gimpelson RJ. **Summary of safety and effectiveness data from FDA: a valuable source of information of the performance of global endometrial ablation devices.** J Reprod Med 2004; 49(4): 267-73
- 286.- Overton C, Hargreaves J, Marash M. **A national survey of the complications of endometrial destruction for menstrual disorders: the MISTLETOE study.** Br J Obstet Gynaecol 1997; 104: 1351-9.
- 287.- McLucas B. **Pregnancy after endometrial ablation: a case report.** J Reprod Med 1995; 40: 237-9.
- 288.- Goldberg JM. **Intrauterine pregnancy following endometrial ablation.** J Reprod Med 1994; 83: 836-7.
- 289.- Mongelli JM, Evans AJ. **Pregnancy after transcervical endometrial resection.** Lancet 1991; 336: 578-9.
- 290.- Townsend DE, McCausland V, McCausland A. **Postablation tubal sterilization syndrome.** Obstet Gynecol 1993; 82: 422-4.
- 291.- Bae IH, Pagedas AC, Perkins HE. **Postablation tubal sterilization syndrome.** J Am Assoc Gynecol Laparosc 1996; 3: 435-8.
- 292.- McCausland AM, McCausland VM. **Frequency of symptomatic corneal hematometra postablation tubal sterilization syndrome after total rollerball endometrial ablation: a 10 year follow up.** Am J Obstet Gynecol 2002; 186: 1274-80.
- 293.- Valle RF, Baggish MS. **Endometrial carcinoma after endometrial ablation: high-risk factors predicting its occurrence.** Am J Obstet Gynecol 1998; 179: 569-72

Bibliografia

294.- El Senoun GS, Mousa HA, Mahmmood TA. **Médium-term follow-up of women with menorrhagia treated by roller-ball endometrial ablation** Acta Obstet Gynecol Scand 2000; 79: 879-883.

295.- Cooper K, Parkin D, Garrat A, Grant A. **Two-year follow-up of women randomized to medical management or transcervical resection of the endometrium for heavy menstrual loss: clinical and quality of life outcomes.** Br J Obstet Gynaecol 1999; 106: 258-265

296.- Kuzel D, Fucikova Z, Toth D, Cibula D, Zivny L. **Endometrial ablation: prospective 3 year follow-up study.** Ceske Gynecol 1999; 64: 87-89

297.- Aberdeen endometrial ablation trials group. **A randomised trial of endometrial ablation versus hysterectomy for the treatment of dysfunctional uterine bleeding: outcome at four years.** Br J Obstet Gynecol 1999; 106: 360-366.

298.- Saurabh V, Kenneth BC, Sturdee DW. **Endometrial resection: factors affecting long-term success.** Gynaecological Endoscopy 1998; 8: 41-50

299.- Raiga J, Mage G, Glowaczower E, Canis M, Wattiez A, Pouly JL, et al. **Factors Affecting Risk of Failure After Endometrial Resection.** Journal of Gynecologic Surgery. Spring 1995; 11(1): 1-6.

300.- Shelley-Jones D, Mooney PA, Garry R, Phillips G. **Factors influencing the outcome of endometrial laser ablation.** Journal of Gynaecologic Surgery 1994; 10(4): 211-5.

301.- National Institute for health and Clinical Excellence. Disponible en: www.nice.org

Bibliografía

302.- Guía Finnish Gynecological Association. Disponible en: www.gynekologiyhdistys.fi

303.- College nacional des Gynecologues et Obstetriciens Français. Disponible en: www.cngof.asso.fr

304.- American College of Obstetricians and Gynecologist. Disponible en: www.acog.org

305.- Boletín Oficial Comundiad de Madrid (BOCM): número 215 del 10 de Septiembre de 2009. Disponible en: www.madrid.org

306.- Instituto Nacional de Estadística. Disponible en: www.ine.es

307.- Feitoza S. **Efficacy of thermal ballon ablation in patients with abnormal uterine bleeding.** Am J Obstet Gynecol 2003; 189 (2):453-7.

308.- Ghada SA, El Senoun. **Medium-term follow-up women with menorrhagia treated by rollerball endometrial ablation.** Acta Obstet Gynecol Scand 2000; 79: 879-83.

ICONOGRAFÍA

Iconografía

TABLAS:

TABLA I: Pruebas complementarias en el diagnóstico de la H.U.A. en pacientes perimenopáusicas	43
TABLA II: Potencia diagnóstica de las pruebas complementarias en el estudio de la H.U.A. perimenopáusica	43
TABLA III: Tratamiento no hormonal de la H.U.D	63
TABLA IV: Principales fármacos gestágenos	68
TABLA V: Tratamiento hormonal de la H.U.D	81
TABLA VI: Preparación cervical prequirúrgica	89
TABLA VII: Complicaciones intraoperatorias de la resección-ablación endometrial transhisteroscópica	101
TABLA VIII: Efectividad y grado de satisfacción de la resección-ablación endometrial transhisteroscópica	104
TABLA IX: Efectividad resección-ablación endometrial no transhisteroscópica	104
TABLA X: Recomendaciones de la guía NICE	119
TABLA XI: Antecedentes quirúrgicos resección-ablación endometrial	145
TABLA XII: Antecedentes médicos resección-ablación endometrial	145
TABLA XIII: Distribución de IMC resección-ablación endometrial	146
TABLA XIV: Hábitos tóxicos relacionados resección-ablación endometrial	146
TABLA XV: Antecedentes menstruales resección-ablación endometrial	147
TABLA XVI: Antecedentes obstétricos resección-ablación endometrial	148
TABLA XVII: Antecedentes quirúrgicos DIU-LNG	149
TABLA XVIII: Antecedentes médicos DIU-LNG	149
TABLA XIX: Distribución IMC en DIU-LNG	150
TABLA XX: Hábitos tóxicos relacionados DIU-LNG	150
TABLA XXI: Antecedentes menstruales DIU-LNG	150
TABLA XXII: Antecedentes obstétricos DIU-LNG	152

Iconografía

TABLA XXIII: Comparación características poblacionales en pacientes perimenopáusicas	153
TABLA XXIV: Tipo de trastorno menstrual en perimenopáusicas	154
TABLA XXV: Tratamientos médicos previos en pacientes perimenopáusicas	154
TABLA XXVI: Estudio previo al tratamiento en pacientes perimenopáusicas	155
TABLA XXVII: Técnica quirúrgica resección-ablación endometrial	156
TABLA XXVIII: Complicaciones corto-medio plazo DIU-LNG	158
TABLA XXIX: Edad aparición trastorno postmenopáusica	159
TABLA XXX: Antecedentes quirúrgicos postmenopáusicas	160
TABLA XXXI: IMC postmenopáusicas	161
TABLA XXXII: Hábitos tóxicos relacionados postmenopáusicas	161
TABLA XXXIII: Antecedentes menstruales postmenopáusicas	162
TABLA XXXIV: Tratamientos médico-quirúrgicos postmenopáusicas	163
TABLA XXXV: Complicaciones corto-medio plazo postmenopáusicas	164
TABLA XXXVI: Eficacia global resección-ablación en perimenopáusicas	165
TABLA XXXVII: Eficacia 6 meses resección-ablación en perimenopáusicas	166
TABLA XXXVIII: Eficacia 12 meses resección-ablación en perimenopáusicas	166
TABLA XXXIX: Eficacia 42 meses resección-ablación en perimenopáusicas	166
TABLA XL: Eficacia 60 meses resección-ablación en perimenopáusicas	166
TABLA XLI: Eficacia global DIU-LNG perimenopáusicas	169
TABLA XLII: Comparación eficacia global tratamiento H.U.A. perimenopáusicas. Percepción subjetiva del sangrado	169
TABLA XLIII: Comparación eficacia global tratamiento H.U.A. Incremento de parámetros analíticos	170
TABLA XLIV: Necesidad de tratamiento coadyuvante resección-ablación perimenopáusicas	171

Iconografía

TABLA XLV: Necesidad de tratamiento coadyuvante DIU-LNG perimenopáusicas	172
TABLA XLVI: Comparación necesidad de tratamiento coadyuvante perimenopáusicas	172
TABLA XLVII: Eficacia global postmenopáusicas	173
TABLA XLVIII: Análisis influencia TMX en eficacia del tratamiento postmenopáusicas	174
TABLA XLIX: Comparación grado de satisfacción y aceptabilidad perimenopáusicas	174
TABLA L: Comparación grado de satisfacción y aceptabilidad postmenopáusicas	175
TABLA LI: Comparación precios tratamiento HUA perimenopáusica	180
TABLA LII: Factores determinantes del éxito global.	196

FIGURAS:

FIGURA 1: Gasto sanitario como % del PIB	107
FIGURA 2: Distribución del gasto sanitario	108
FIGURA 3: Duración regla resección-ablación endometrial	147
FIGURA 4: Cantidad subjetiva regla resección-ablación endometrial	148
FIGURA 5: Duración regla DIU-LNG	151
FIGURA 6: Cantidad subjetiva regla DIU-LNG	151
FIGURA 7: Anestesia resección-ablación endometrial	156
FIGURA 8: Complicaciones corto-medio plazo resección-ablación endometrial.	157
FIGURA 9: Hiperestrogenismo en postmenopáusicas	160
FIGURA 10: Motivo de consulta postmenopáusicas	162
FIGURA 11: Tipo de anestesia postmenopáusicas	163
FIGURA 12: Evolución amenorrea resección-ablación endometrial	167
FIGURA 13: Evolución hipomenorrea resección-ablación endometrial	167
FIGURA 14: Evolución eumenorrea resección-ablación endometrial	168
FIGURA 15: Eficacia global DIU-LNG perimenopáusicas	168

